jaargang 53 /oktober 2010 / nummer 10

nhg

10

Maandblad van het Nederlands Huisartsen Genootschap

Huisarts en Wetenschap

- Gevolgen afschaffing vergoeding benzo's 523
  Joëlle Hoebert et al.
- Redenen om laboratoriumdiagnostiek aan te vragen en interpretatie van de uitslagen 524
  Paul Houben et al.
- Acute niet-traumatische heupafwijkingen bij kinderen 529
  Marjolein Krul et al.
- Influenzavaccinatiegraad onder huisartsen bijna verdubbeld 533
  Wim Opstelten et al.
- NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid 537
- Verbetert feedback van patiënten de consultvaardigheden van huisartsen-in-opleiding? 556
  Marcel Reinders et al.
- Nieuwe geneesmiddelen niet altijd beter 562
  Johan van Luijn
- Breath-holding spells 565
  Isabelle van Spanje et al.
- Paul Houben:'Als je geen pathologie hebt kunnen aantonen, begint het probleem pas' 568
- NHG-nieuws nhg-39

H&W

H&W 10 10.indb 1 21-09-10 14:36

Huisarts en Wetenschap
www.henw.org

Redactie
Dr. H.C.P.M. van Weert, hoofdredacteur
Dr. L.E. Bröker
Dr. J.W.L. Cals
Dr. H.C.A.M. van Rijswijk
Dr. H.J. Schers
Dr. W.E.M. Spinnewijn
Prof. Dr. Th.J.M. Verheij
Dr. J.C. van der Wouden

Redactiesecretariaat
H. Helsloot, M.N. Oosterom,
A. Stalenhoef, S.H. Umans
Postbus 3231, 3502 GE Utrecht
T (030) 282 35 50 F (030) 282 35 01
E-mail redactie@nhg.org

Basisvormgeving
Helfrich ontwerpbureau, Deventer

Nederlands Huisartsen Genootschap
Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Postbus 3231, 3502 GE Utrecht
T (030) 282 35 00, F (030) 282 35 01

Uitgeverij/advertentie-exploitatie
Bohn Stafleu van Loghum, onderdeel van
Springer Uitgeverij.
Postbus 246, 3990 GA Houten
Hafize Guven-Onder (030) 638 39 75, h.guven@bsl.nl
Paul Bakker (030) 638 39 28, paul.bakker@bsl.nl
Advertenties behoeven de goedkeuring van de redactiecommissie.
Inzenden aan de uitgeverij, media.marketing@bsl.nl

Abonnementenadministratie
Klantenservice Bohn Stafleu van Loghum
Postbus 246, 3990 GA Houten
T (030) 638 37 36, F (030) 638 39 99
Voor informatie en bestellingen raadpleeg
www.bsl.nl

Nieuwe abonnementen
Abonnementen kunnen op ieder gewenst moment worden aangegaan en worden stilzwijgend met telkens een jaar verlengd tot wederopzegging. Een abonnement wordt eenmaal per jaar bij vooruitfacturering voor het aankomende jaar berekend. Een studentenabonnement loopt gelijk met het studiejaar, van 1 september t/m 31 augustus, en wordt stilzwijgend met telkens 1 jaar verlengd tot wederopzegging. Een studentenabonnement heeft een maximale looptijd van 2 jaar en wordt dan automatisch omgezet in een regulier abonnement.
Bij wijziging van de tenaamstelling en/of het adres verzoeken wij u de adreswikkel met de gewijzigde gegevens op te sturen naar Bohn Stafleu van Loghum. Beëindiging van het abonnement kan uitsluitend schriftelijk en dient uiterlijk 2 maanden voor afloop van het lopende abonnementsjaar te zijn ontvangen.

Abonnementsprijzen
Jaarabonnement (incl. verzend- & administratiekosten)
particulieren: € 157,-
studenten: € 78,50
losse nummers: € 17,25
jaarabonnement online: € 125,-
jaarabonnement online + folie: € 172,50
Prijswijzigingen voorbehouden
Voor buitenlandse abonnees geldt een toeslag op deze prijzen. Niet hiervoor genoemde prijzen op aanvraag of via www.bsl.nl.

Levering en diensten geschieden volgens de voorwaarden van Springer Uitgeverij, gedeponeerd bij de Kamer van Koophandel te Utrecht onder dossiernr. 32107635 op 1 januari 2008. De voorwaarden zijn in te zien op www.bsl.nl, of worden de koper op diens verzoek toegezonden.

ISSN 0018-7070

De redactie werkt volgens een redactiestatuut dat de onafhankelijkheid van de redactie waarborgt.
De NHG-Standaarden en het NHG-nieuws vallen onder de verantwoordelijkheid van het NHG.
De artikelen uit H&W zijn voor NHG-leden, abonnees van de online-editie van H&W en abonnees van de gecombineerde folio/online-editie van H&W ook toegankelijk via de vakbibliotheek van Bohn Stafleu van Loghum: www.h&w.bsl.nl.

HOI 2010 PRINT

Nederlandse uitgeversverbond
Groep uitgevers voor vak en wetenschap

Griep

Het is februari 2009, zaterdagavond. Het Rembrandtplein ligt er stil en verlaten bij. De enig zichtbare beweging wordt veroorzaakt door regendruppels die vallen in de plassen op straat. Een ongewone aanblik voor dit uitgaanscentrum van Amsterdam. Wat is er aan de hand?
Deskundigen herkennen het beeld direct, voor het laatst gezien in 1919. Er heerst griep. Honderden jonge mensen gaan al bloed ophoestend ten onder. Er is zelfs geen dokter beschikbaar om hen te troosten en geen begrafenisondernemer om hen te begraven. Ook zij hebben griep. Eenzelfde beeld, overal ter wereld. Waarom doet niemand daar iets tegen? Waar is de overheid?
Om dergelijke taferelen te voorkomen bestelden overheden wereldwijd neuramidaseremmers en griepvaccins nadat de WHO de komst – en later zelfs de aanwezigheid – van een pandemie had aangekondigd. 'Better safe than sorry.' De gevreesde pandemie zette echter niet door. Overtollige vaccins kon men aan de straatstenen niet meer kwijt en de neuraminidaseremmers liggen te wachten op hun verloopdatum. Let wel, het gaat hier om medicijnen waarvan niet is aangetoond dat ze complicaties voorkomen of de verspreiding van influenza tegengaan.

De deskundigen

Dat kostte miljarden en andere uitgaven voor de zorg kwamen daardoor in de knel. Nu bespreken we hoe te bezuinigen op de dure gezondheidszorg. Het eigen risico gaat omhoog en mogelijk moeten Nederlanders zelfs voor een bezoek aan hun huisarts in de buidel gaan tasten.
Het is natuurlijk moeilijk om dit soort beleidskeuzes tegen elkaar af te wegen, maar daar is de politiek wél voor. Het probleem is alleen dat politici geen deskundigen zijn en daarom deskundigen moeten raadplegen alvorens ze een beslissing kunnen nemen. En daar wringt de schoen: zijn die deskundigen wel onafhankelijk genoeg? Worden zij niet te veel aangestuurd door de farmaceutische industrie? Vragen waarop de BMJ een antwoord trachtte te vinden (BMJ 2010;340:c2912) en dat antwoord stemt niet echt tot vrolijkheid. Er bleek sprake van verbintenissen tussen de deskundigen, geraadpleegd door de WHO (en nationale overheden), en de farmaceutische industrie. Nu is dat eigenlijk geen nieuws, want een aantal van hen had hun belangenconflict natuurlijk netjes gemeld. Het doet de lezer wel enigszins twijfelen aan de gegeven adviezen. Persoonlijk geloof ik niet zo in samenzweringen en complotten (in de geschiedenis zijn daarvan ook weinig voorbeelden), maar eerder in een bepaalde beroepsdeformatie. En achteraf is het altijd gemakkelijk om gelijk te hebben. Toch zal men voor dit probleem een oplossing moeten vinden, want twijfel aan het nut van vaccinaties kan desastreuze gevolgen hebben voor de acceptatie. De gevolgen daarvan kunnen ernstig zijn, zoals de toename in congenitale rubella liet zien na onterechte twijfel over het BMR-vaccin.

Een nieuw seizoen

Ondertussen hebt u de uitnodigingen voor de nieuwe griepcampagne mogelijk alweer klaarliggen. Ook het nut van die vaccinaties is echter twijfelachtig. Een recente Cochrane-review vond slechts één RCT bij ouderen en ook bij astmapatiënten is er weinig bewijs voor werkzaamheid bij het voorkómen van exacerbaties, maar dat oordeel is verder aan de deskundigen. Tegelijkertijd vonden Opstelten et al. dat huisartsen zichzelf steeds vaker (laten) vaccineren tegen griep. En is het nut daarvan dan aangetoond? U raadt het al.

Henk van Weert

Rubrieken in dit nummer

Huisartsenzorg in cijfers	523
Import	570
Columns	572, 574
Kennistoets	573
PEARLS	575
Boeken	576
Proefschriften	577

H&W 10 10.indb 519 21-09-10 14:36

Weer geen wonderpil

De Europese geneesmiddelencommissie trok onlangs de registratie van 'afvalpil' rimonabant in, omdat postmarketingonderzoek neuropsychiatrische bijwerkingen liet zien. De fabrikant beëindigde kort daarop onderzoek naar de effecten van rimonabant op het cardiovasculaire risicoprofiel.

Rimonabant zou mensen helpen af te vallen. Het middel behoort tot een groep 'veelbelovende' medicijnen, die door blokkade van de cannabinoid-receptor het hongergevoel remmen. Uit eerdere onderzoeken bleek het inderdaad mensen te helpen met afvallen. De wonderpil lijkt nu definitief aan zijn einde te zijn gekomen.

Het CRESCENDO-onderzoek was opgezet om te onderzoeken of het gebruik van rimonabant zou leiden tot een afname in hart- en vaatziekten. Na een gemiddelde follow-up van 13,8 maanden van 18.695 patiënten met bestaande hart- en vaatziekten of een verhoogd risico daarop, werd het onderzoek gestaakt. Op dat moment was het primaire eindpunt (overlijden, hartinfarct of CVA) bereikt door 4% van de placebogebruikers en door 3,9% van de interventiegroep. Niet nader omschreven ernstige psychiatrische bijwerkingen (het zal meestal om depressie gaan) kwamen voor bij 2,5% van de rimonabantgebruikers versus 1,3% in de placebogroep. Vier patiënten in de rimonabantgroep pleegden zelfmoord versus 1 in de placebogroep. De reden om het onderzoek te stoppen was niet een vooraf bepaald (futiliteits)criterium, maar beëindiging van de registratie van het middel door de Europese commissie. We zullen de effecten op het cardiovasculaire risico dus nooit te weten komen.

Het beëindigen van de registratie lijkt legitiem. De tolerantie voor ernstige bijwerkingen van preventieve medicatie is terecht klein en de incidentie van ernstige psychiatrische bijwerkingen (veel te) hoog. Bovendien mag je verwachten dat in de gewone klinische praktijk het aantal patiënten met bijwerkingen nog hoger zal zijn dan in gecontroleerde trialomstandigheden, temeer daar de deelnemers met depressie vooraf waren uitgesloten van deelname.

Raad uw patiënten het gebruik van deze medicatie dus maar af. In de gewone apotheek zijn de pillen al vanaf 2008 niet meer te krijgen, maar voor 65 dollar kun je nog een doosje bestellen via het internet. Niet doen!

Henk van Weert

Topol E. *Rimonabant for prevention of cardiovascular events* (CRESCENDO): *a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet* 2010;376:517-23.

Aangestipt

Nederlandse huisartsen behandelen wratten het meest met vloeibare stikstof. Dit lijkt niet in overeenstemming met de evidence.

Je houdt je standaarden bij en bespreekt nieuwe en gewijzigde standaarden binnen je huisartsengroep. Maar wat doe je als er geen standaard is? Leidse onderzoekers gingen na welke keuze huisartsen maken bij de behandeling van wratten op handen, voeten of elders. Ze wilden ook weten waar die keuze op gebaseerd was en of deze in overeenstemming is met de beschikbare *evidence*.

In 2006 ontvingen 700 huisartsen een enquête per post, 40% retourneerde de vragenlijst. Van de respondenten had 91% vloeibaar stikstof beschikbaar, dit was ook de behandeling van eerste keuze voor 73% van de respondenten bij handwratten, voor 49% bij voetwratten en voor 72% bij wratten op andere locaties. De belangrijkste concurrerende behandeling was de combinatie van vloeibare stikstof en salicylzuur (16% bij handwratten, 30% bij voetwratten, 9% bij overige locaties). De Cochrane-review van Gibbs uit 2006 wordt door de auteurs gepresenteerd als de gouden standaard. Salicylzuur krijgt hierin de voorkeur, al is de kracht van het bewijs niet sterk. Gevraagd naar hun visie op de effectiviteit, ziet 71% van de respondenten vloeibare stikstof als effectiefste behandeling, hetgeen de keuze voor de behandeling lijkt te rechtvaardigen. Ondertussen zijn enkele resultaten bekend van de RCT die de Leidse onderzoeksgroep uitvoerde (NHG-Wetenschapsdag 2008). Daarin vergeleken ze vloeibaar stikstof met monochloorazijnzuur. Bij handwratten was aanstippen met stikstof de effectiefste behandeling. Bij voetwratten bleek geen van de onderzochte behandelingen beter dan natuurlijk beloop. We zien uit naar de volledige publicatie.

Foto: Shutterstock/Matt Valentine

Hans van der Wouden

Bruggink SC, *et al. Current choices in the treatment of cutaneous warts: a survey among Dutch GP. Fam Pract* 2010; *July 7 (Epub ahead of print).*

H&W 10 10.indb 520 21-09-10 14:36

Snapt u?

Veel patiënten snappen de teksten van bijsluiters en andere medische informatie niet. Dokters hebben dat over het algemeen niet in de gaten.

Ongeveer een op de vijf mensen heeft grote moeite met het begrijpen van medische teksten, zoals bijsluiters en patiënteninstructies. Met deze mensen loopt het vaker slecht af dan met degenen die dit soort teksten wel goed kunnen begrijpen. Bekend is dat dokters het begripsvermogen van hun patiënten vaak verkeerd inschatten, mede omdat patiënten zich schamen hun onbegrip toe te geven. Het lijkt daarom een goed idee om dokters te helpen het begripsvermogen van hun patiënten te bepalen.

In een meta-analyse van bestaande instrumenten bleek een enkele vraag als 'hoe zeker bent u van uzelf bij het invullen van medische formulieren?' al redelijk te discrimineren. Als iemand liet weten dat goed te kunnen, daalde de kans op slecht begrip met 50%; als iemand zei daar veel moeite mee te hebben, was de kans vijfmaal zo groot dat hij/zij medische teksten inderdaad niet kon begrijpen. Deze onderzoeken zijn voor een belangrijk deel verricht in de huisartsenpraktijk, maar allemaal Engelstalig. Ik zie echter niet in waarom het in Nederland anders zou zijn. Het loont dus de moeite er eens naar te informeren.

Henk van Weert

Foto: Shutterstock/Sascha Burkard

Powers BJ. *Can this patient read and understand written health information*? JAMA 2010;304:76-84.

Na officiële sluitingstijd toch gewoon dicht

Ook wonden die langer bestaan dan zes uur mogen gewoon worden gesloten met hechtingen. Dat gaat niet gepaard met een verhoogd risico op infectie, beweren Twentse onderzoekers.

De leerboeken op de spoedeisende hulp en huisartsenposten verkondigen dat traumatische wonden ouder dan zes uur niet mogen worden gehecht. Al in 1898 toonde Friedrich aan dat proefkonijnen waarbij een toegebrachte wond binnen de termijn van zes uur werd schoongemaakt wel overleefden, terwijl de dieren waarbij dit pas na acht uur gebeurde juist allen overleden. Gek genoeg keek hij niet naar wondsluiting, maar naar wondreiniging. Toch wordt sindsdien de Friedrich-termijn van zes uur aangehouden als veilig om een wond te hechten. In Enschede wilden onderzoekers deze mythe ontkrachten en men rekruteerde daartoe 425 volwassen patiënten met een traumatische wond op de spoedeisende hulp. Onafhankelijk van de tijd sinds het trauma werden de wonden na de gebruikelijke desinfectie door de dienstdoende arts-assistent heelkunde gehecht. Alle wonden werden na een of twee weken teruggezien en twee onafhankelijke chirurgen beoordeelden digitale foto's van het resultaat. Zij classificeerden roodheid bij de hechtingen, algehele roodheid of pus als een infectie. Van de 408 patiënten die op controle kwamen hadden er slechts 36 (9%) enige vorm van infectie. Ofschoon men slechts 45 patiënten hechtte met een wond die langer dan zes uur bestond, kon men geen relatie aantonen tussen de tijd tot sluiting en de aanwezigheid van infectie. Wel toonde men aan dat wonden van de onderste extremiteiten een hogere kans op wondinfectie vertoonden, waarbij de dikte van de huid mogelijk een rol speelt. Bestaat er nu een nieuwe maximale tijd tot veilige wondsluiting? Twee eerdere onderzoeken suggereren maar liefst 19 uur. En aangezien 99% van de wonden zich voor die tijd presenteert, loont het dus om niet op het horloge te kijken maar vooral de hechtset bij de hand te hebben.

Jochen Cals

Van den Baar M, et al. Is time to wound closure a factor in the occurrence of infection in traumatic wounds? A prospective cohort study in a Dutch level 1 trauma centre. Emerg Med J 2010;27:540-3.

In Memoriam

De redactie van H&W is geschokt door het bericht dat Ben Ponsioen 28 augustus jongstleden is overleden. We zijn hem veel dank verschuldigd voor de vele bijdragen aan deze rubriek en aan de huisartsgeneeskunde in volle breedte.

Redactie Huisarts en Wetenschap

H&W 10 10.indb 521 21-09-10 14:36

De prijs van stoppen met roken

Als gebruik van allerlei mogelijke hulp-(middelen) om te stoppen met roken wordt vergoed, zijn er meer rokers die daar gebruik van maken. Uiteindelijk blijkt 2,7% meer rokers te stoppen dan zonder die vergoedingen, althans volgens onderzoek in Friesland.

De discussie of hulp bij stoppen met roken zou moeten worden vergoed, loopt al geruime tijd. Kosteneffectiviteit is daarbij een belangrijk argument. Hoeveel levert zo'n interventie nu op?

Nederlandse onderzoekers berekenden met behulp van gegevens van een in 2006 uitgevoerd interventieonderzoek de theoretische kosten en winst voor Nederland. Zij veronderstelden daarbij dat het percentage rokers en niet-rokers weer naar elkaar zou groeien in de loop van de tijd, omdat de vergoeding werd beperkt tot eenmaal een half jaar. Met vergoeding zouden over 20 jaar tussen 0,3% en 0,08% meer mensen niet roken dan zonder vergoeding. De maximale winst van deze half jaar durende interventie zou worden bereikt in 2029 met een besparing van 12 miljoen euro. Daarna nemen de kosten in de interventiegroep toe, want mensen die niet overlijden aan de gevolgen van het roken krijgen andere aandoeningen, bijvoorbeeld dementie. Uiteindelijk blijkt dat de hulp om te stoppen met roken 4500 euro kost per gewonnen levensjaar, aangepast voor de kwaliteit daarvan (een zogenaamde QALY). Dat is niet duur in vergelijking met vele andere geneeskundige interventies. Toch maar doen dus?

Henk van Weert

Vemer P, et al. If you try to stop smoking, should we pay for it? The cost-utility of reimbursing smoking cessation support in the Netherlands. Addiction 2010;105:1088-97.

Nederlanders sterven het vaakst thuis

De meerderheid van de mensen met kanker zou het liefst thuis willen sterven, maar dat gebeurt lang niet altijd. Internationaal bestaan er grote verschillen, waarbij Nederland een positieve koploper is.

Belgische onderzoekers gingen in een aantal Europese landen na waar kankerpatiënten sterven: thuis, in het ziekenhuis, hospice of verzorgingshuis. Hiervoor gebruikten zij de sterfteregistraties over 2003 van België, Nederland, Italië, Noorwegen, Wales en Engeland. Het percentage kankerpatiënten dat thuis stierf, was 13% in Noorwegen, 22% in Engeland en Wales, 28% in België, 36% in Italië, en 45% in Nederland. Wanneer hier sterven in een verzorgingshuis bij opgeteld werd, lagen deze percentages op 30% in Wales, tot 38% in België en 64% in Nederland. Voor niet-kwaadaardige doodsoorzaken was dezelfde trend zichtbaar, maar waren de verschillen wat minder uitgesproken. Getrouwde patiënten en patiënten met een solide tumor hadden in alle landen een grotere kans op een sterfbed thuis. Beschikbaarheid van ziekenhuisbedden in de regio bleek geen verschil te maken. De auteurs noemen een aantal factoren die het verschil tussen Nederland en andere Europese landen verklaren: het Nederlandse politieke klimaat dat behandeling in de eerste lijn stimuleert, de goede organisatie van thuiszorg en verzorgingshuizen, het netwerk van palliatief consulenten en de open communicatie tussen patiënten en hun huisarts. Complimenten voor de inzet van de Nederlandse huisarts!

Linda Bröker

Cohen J, et al. Which patients with cancer die at home? A study of six European countries using death certificate data. J Clin Oncol 2010;28:2267-73.

Rectificatie

In de vorige Huisarts en Wetenschap (nr. 9) staat op pagina 515 in de rubriek PEARLS een foutieve dosering van acetylsalicylzuur vermeld. Bij 'conclusie auteurs' staat dat acetylsalicylzuur 100 mg een effectieve behandeling is van migraineaanvallen. De juiste dosering moet zijn: 1000 mg acetylsalicylzuur.

De berichten, commentaren en reacties in het Journaal richten zich op de wetenschappelijke en inhoudelijke kanten van het vak. Bijdragen van lezers zijn van harte welkom (redactie@nhg.org).

H&W 10 10.indb 522 21-09-10 14:36

Gevolgen afschaffing vergoeding benzo's

Joëlle Hoebert, Claire Adriaansens, Liset van Dijk

Sinds 1 januari 2009 is de vergoeding van benzodiazepinen (benzo's) in de basisverzekering grotendeels vervallen. Inmiddels zijn de eerste effecten van deze maatregel zichtbaar. Het gebruik van benzo's is – in tegenstelling tot voorgaande jaren – in 2009 met een zesde gedaald, zo bleek uit cijfers van de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK). Voor een deel komt dit omdat er minder chronisch gebruikers zijn: SFK laat zien dat hun aantal met 14,5% is gedaald. Een andere mogelijke verklaring is dat huisartsen minder snel benzo's voorschrijven aan nieuwe patiënten.

Niet starten met benzo's

Het is bekend dat patiënten vaak onnodig lang benzo's gebruiken. Dit chronisch gebruik heeft negatieve gevolgen, zoals een verhoogde kans op vallen bij ouderen. De NHG-Standaarden raden langdurig gebruik van benzo's dan ook af en een van de belangrijkste argumenten van het ministerie van VWS om de vergoeding af te schaffen, was het terugdringen en voorkómen van het chronisch gebruik van benzo's.

Huisartsen kunnen chronisch gebruik bij hun patiënten op verschillende manieren voorkomen, bijvoorbeeld door hen ervan te weerhouden met benzo's te beginnen. In eerder onderzoek gaven huisartsen aan hierin meer heil te zien dan in het afbouwen van langdurig gebruik. Daarom gingen we na of huisartsen minder vaak een benzodiazepine voorschrijven aan mensen die voor het eerst op het spreekuur komen met slaapproblemen (ICPC P06) of angstproblemen (ICPC P74, P01) nu de vergoeding is afgeschaft. Dat zijn immers de twee belangrijkste indicaties waarbij het gevaar voor chronisch gebruik op de loer ligt. We hebben hiertoe de gegevens van het Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg (LINH) uit 2008 en uit 2009 vergeleken. De samenstelling van de patiëntenpopulaties wat betreft leeftijd en geslacht was voor beide jaren vergelijkbaar.

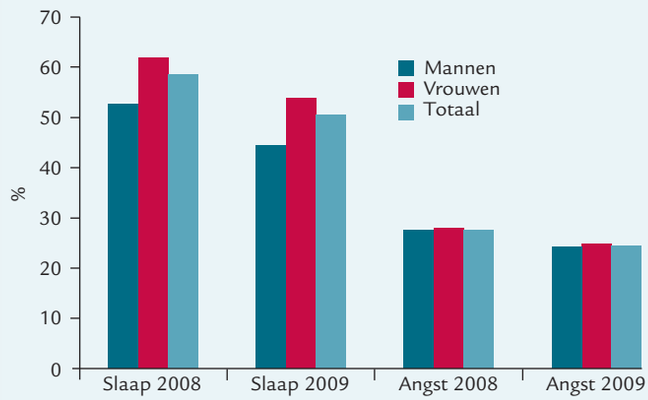
Slaapproblemen

In 2009 kregen minder mensen met een nieuwe diagnose slapeloosheid een benzodiazepine voorgeschreven dan in 2008 (50,5% versus 58,6%). Dit statistisch significante verschil ($p < 0{,}001$) was zowel bij mannen als vrouwen zichtbaar (zie *figuur*). De daling was in alle leeftijdsgroepen terug te vinden.

Angst

Bij mensen die voor het eerst met angstproblemen bij de huisarts komen, is er sprake van een lichte daling in het aantal voorschriften: van 27,7% in 2008 naar 24,6% in 2009, een statistisch significant verschil ($p < 0{,}001$). Deze daling is zowel te zien bij mannen als bij vrouwen (zie *figuur*) en er waren geen verschillen tussen leeftijdsgroepen.

Figuur Percentage mensen dat bij het eerste contact een benzodiazepine krijgt voorgeschreven vanwege slaapproblemen (P06) of angstproblemen (P01/P74)



Tot slot

In 2009 krijgen mensen met slaapproblemen minder vaak een nieuw voorschrift voor een benzodiazepine. Bij angstproblematiek gaven huisartsen al minder vaak een nieuw voorschrift; de proportionele afname is daar slechts iets lager. De vraag is hoe mensen hun slaap- en angstproblemen nu oplossen. Het is nog niet duidelijk of daling van het gebruik inderdaad leidt tot minder ongewenste effecten. Pas wanneer dat duidelijk is, kunnen we het effect van de maatregel echt goed inschatten. Duidelijk is wel dat afschaffing van de vergoeding heeft geleid tot een lichte daling in het nieuwe gebruik van benzo's voor slaap- en angstproblemen.

De hier beschreven analyses zijn uitgevoerd met gegevens uit het Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg (LINH). LINH maakt gebruik van gegevens uit de elektronische patiëntendossiers (EPD's) van deelnemende huisartsen. De LINH-huisartsen verzamelen op continue basis gegevens over aandoeningen (ICPC-gecodeerde diagnose), aantallen contacten/verrichtingen, geneesmiddelvoorschriften en verwijzingen.

H&W 10 10.indb 523 21-09-10 14:36

Redenen om laboratoriumdiagnostiek aan te vragen en interpretatie van de uitslagen

Paul Houben, Trudy van der Weijden, Bjorn Winkens, Renée Vossen, André Naus, Ron Winkens, Richard Grol

Inleiding

Huisartsen vragen vaak laboratoriumonderzoek aan.[1] Voor een belangrijk deel heeft deze laboratoriumdiagnostiek tot doel om ziekte uit te sluiten of om de patiënt gerust te stellen, bijvoorbeeld als de huisarts vermoedt dat de klachten gerelateerd zijn aan psychosociale problematiek.[2-5] In deze situaties is er een lage pretestkans op ziekte. Als de uitslagen van de laboratoriumdiagnostiek vervolgens toch afwijkend zijn, kan dit een probleem opleveren, want hoe interpreteer je ze dan? Zijn de afwijkingen fors, dan is meestal wel duidelijk dat de patiënt iets mankeert en dat er verdere actie nodig is. Maar kleine afwijkingen in combinatie met een lage pretestkans zijn lastiger te interpreteren. Soms leiden zulke uitslagen zelfs tot een cascade van onterechte diagnostiek en behandelingen.[6,7]

Het is mogelijk om de posttestkans op ziekte te berekenen op basis van pretestkans, laboratoriumuitslag, sensitiviteit en specificiteit. In de dagelijkse praktijk doet de huisarts dit soort berekeningen echter niet vaak. Ze zijn moeilijk uit te voeren en slecht toepasbaar wanneer er meerdere laboratoriumuitslagen zijn en meerdere diagnoses worden overwogen.[8] Mogelijk spelen de reden om het laboratoriumonderzoek aan te vragen en de inschatting van de pretestkans impliciet wel een rol bij het interpreteren van laboratoriumuitslagen, maar daarover is weinig bekend. Daarom hebben wij onderzocht hoe vaak huisartsen geringe en fors afwijkende laboratoriumuitslagen vinden, en hoe deze uitslagen zich verhouden tot de reden om het onderzoek aan te vragen. Ook onderzochten wij in hoeverre de reden van aanvraag en de geschatte pretestkans van belang zijn bij de interpretatie.

Methoden

Onderzoeksopzet en setting

We voerden een prospectief onderzoek uit met hulp van 87 huis-

Samenvatting

Houben PHH, Van der Weijden T, Winkens B, Vossen RC, Naus AJ, Winkens RAG, Grol RPTM. Redenen om laboratoriumdiagnostiek aan te vragen en interpretatie van de uitslagen. Huisarts Wet 2010;53(10):524-8.

Achtergrond Huisartsen vragen vaak laboratoriumdiagnostiek aan om de patiënt gerust te stellen of om ziekte uit te sluiten. Als de laboratoriumuitslagen dan toch afwijkend zijn, kan het moeilijk zijn ze te interpreteren. We onderzochten daarom hoe vaak het voorkomt dat laboratoriumuitslagen een (geringe of forse) afwijking vertonen, en hoe de huisarts die uitslagen vervolgens interpreteert.

Methoden Ons onderzoek had een prospectieve opzet. Wij vroegen aan 87 huisartsen om ieder voor 25 opeenvolgende patiënten een vragenlijst in te vullen wanneer ze laboratoriumonderzoek aanvroegen en wanneer ze de uitslag ontvingen. De huisartsen moesten aangeven waarom zij het onderzoek aanvroegen, hoe groot zij de pretestkans en posttestkans op ziekte inschatten, hoe zij de uitslagen interpreteerden en wat hun verdere beleid was.

Resultaten De huisartsen vroegen laboratoriumonderzoek aan voor 1775 patiënten. Achtenvijftig procent van de aanvragen had tot doel ziekte uit te sluiten of de patiënt gerust te stellen. Bij meer dan de helft van de patiënten was minstens één test afwijkend, en bij ruim één op de tien patiënten betrof het een forse afwijking. De huisartsen interpreteerden de helft van alle afwijkingen als normaal.

Conclusie Huisartsen moeten zorgvuldig overwegen of laboratoriumonderzoek ter uitsluiting van ziekte wel noodzakelijk is, omdat zij een gering afwijkende uitslag vaak toch als normaal interpreteren. Ook grotere afwijkingen komen regelmatig voor, zonder dat duidelijk is wat dat betekent voor de morbiditeit van de patiënt. Dit laatste zou verder onderzocht moeten worden.

Universiteit Maastricht, School CAPHRI, afdeling Huisartsgeneeskunde, Postbus 616, 6200 MD Maastricht: dr. P.H.H. Houben, huisarts-docent; dr. T. van der Weijden, senior onderzoeker. Afdeling Methodologie en statistiek: dr. B. Winkens, statisticus. Maasland Ziekenhuis, Sittard: dr. R.C. Vossen, klinisch-chemicus. Laurentius Ziekenhuis, Roermond: dr. A.J. Naus, klinisch-chemicus. Academisch Ziekenhuis Maastricht, RVE Transmurale zorg: dr. R.A.G. Winkens, huisarts. Radboud Universiteit, Scientific Institute for Quality of Health Care, Nijmegen: prof.dr. R.P.T.M. Grol, hoogleraar Kwaliteit van zorg.

Correspondentie: trudy.vanderweijden@hag.unimaas.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit artikel is een samenvatting van twee artikelen, gepubliceerd als: Houben PH, Van der Weijden T, Winkens B, Winkens RA, Grol RP. Pretest expectations strongly influence interpretation of abnormal laboratory results and further management. BMC Fam Pract 2010;11:13; Houben PH, Winkens RA, Van der Weijden T, Vossen RC, Naus AJ, Grol RP. Reasons for ordering laboratory tests and relationship with frequency of abnormal results. Scand J Prim Health Care 2010;28:18-23. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgevers.

H&W 10 10.indb 524 21-09-10 14:36

Wat is bekend?

- Huisartsen vragen veel laboratoriumonderzoek aan, ook als de kans op ziekte laag is.
- Afwijkende uitslagen in combinatie met een lage pretestkans zijn soms lastig te interpreteren.
- Bij de interpretatie van de uitslagen gebruikt de huisarts in de dagelijkse praktijk bijna nooit berekeningen met de sensitiviteit en specificiteit van de test.

Wat is nieuw?

- Laboratoriumonderzoek levert veel en soms flink afwijkende uitslagen op, zelfs bij een lage pretestkans.
- Huisartsen maken een belangrijke interpretatieslag waarbij zij afwijkende uitslagen vaak als normaal interpreteren.
- De pretestverwachtingen spelen een belangrijke rol bij die interpretaties.

artsen in de regio's Eindhoven, Helmond, 's-Hertogenbosch, Geldrop, Weert, Sittard en Heerlen. Elke huisarts was persoonlijk geïnstrueerd om 25 patiënten te includeren die op het spreekuur kwamen en voor wie ze laboratoriumonderzoek aanvroegen. Om selectiebias te voorkomen werd benadrukt dat ze 25 opeenvolgende patiënten moesten includeren zonder verdere selectie. Huisartsen die parttime werkten, includeerden een evenredig deel. De patiënten gaven informed consent.

Metingen

De huisartsen vulden een vragenlijst in op het moment dat ze laboratoriumonderzoek aanvroegen en als ze de uitslagen terugkregen van het laboratorium. Deze vragenlijsten waren getest op validiteit, betrouwbaarheid en gebruiksgemak. De huisarts kon kiezen uit negen redenen om laboratoriumonderzoek aan te vragen. Deze redenen waren vastgesteld in eerder kwalitatief onderzoek.[9] De huisarts kruiste de belangrijkste reden om het onderzoek aan te vragen aan. Voor de analyse groepeerden wij ze in vijf categorieën: (1) uitsluiten van ziekte; (2) aantonen van ziekte; (3) geruststelling van de patiënt; (4) screening op hypertensie, cholesterol of diabetes, dan wel monitoring van een bekende ziekte; (5) overige redenen.

Als de huisartsen onderzoek aanvroegen en als ze de laboratoriumuitslagen terugkregen beantwoordden ze de vraag: 'Verwacht u een somatische ziekte?' op een vijfpuntsschaal (zeker niet-waarschijnlijk niet-misschien-waarschijnlijk wel-zeker wel). Als de huisartsen de laboratoriumuitslagen terugkregen, gaven ze tevens antwoord op de vraag: 'Hoe interpreteert u bij deze patiënt deze uitslag van het laboratoriumonderzoek?'. Dit deden ze op een driepuntsschaal (duidelijk afwijkend-mogelijk afwijkend-normaal). Als laatste gaven de huisartsen aan welk beleid zij verder wilden inzetten. Voor de analyse groepeerden we dit beleid in actie (verder onderzoek, verwijzing, medicatie) of afwachten (geruststelling, uitleg, expectatief).

Laboratoriumuitslagen

Met behulp van de referentiewaarden van de laboratoria, gecorrigeerd waar nodig voor leeftijd en geslacht, bepaalden we of een uitslag normaal of afwijkend was. Om een onderscheid te kunnen maken tussen geringe en fors afwijkende uitslagen stelde een groep van experts afkappunten op. Deze expertgroep bestond uit twee klinisch chemici, één huisarts met speciale expertise in laboratoriumonderzoek en twee huisartsen uit het onderzoeksteam. De leden stelden afkappunten vast bij waardes waarbij ze spoedige medische interventie noodzakelijk achtten. Dit gebeurde in een iteratief proces en waar mogelijk op basis van richtlijnen en literatuur. Na drie rondes bereikte de expertgroep consensus voor veertien laboratoriumtests.

Analyse

De analyses voerden we uit met behulp van SPSS. We telden het aantal geringe en fors afwijkende uitslagen en gebruikten de chi-kwadraattoets om te achterhalen in hoeverre het aantal patiënten met afwijkende uitslagen werd beïnvloed door leeftijd, geslacht, reden van aanvraag of geschatte pretestkans.

We voerden drie logistische regressieanalyses uit om de invloed te testen van de reden van aanvraag en de geschatte pretestkans op de interpretatie van de uitslagen, de geschatte posttestkans en het verdere beleid. Voor deze analyse includeerden we de patiënten met afwijkende uitslagen voor wie de huisarts het laboratoriumonderzoek om diagnostische redenen had aangevraagd. We excludeerden de patiënten voor wie het onderzoek was aangevraagd voor screening, check-up of andere redenen. Het eerste model analyseerde de invloed van leeftijd en geslacht van de patiënt en de reden van aanvraag en de pretestkans op de interpretatie van de uitslagen. Het tweede model analyseerde de invloed van alle variabelen uit het eerste model op de posttestkans. Het derde model analyseerde de invloed van alle variabelen uit het tweede model op het beleid.

Om de logistische regressie te kunnen uitvoeren, dichotomiseerden we de afhankelijke variabelen: de interpretatie van de uitslagen categoriseerden we in 'normaal' of 'mogelijk en duidelijk afwijkend'; de posttestkans in 'geen ziekte' (zeker niet-waarschijnlijk niet) of 'ziekte' (misschien-waarschijnlijk-zeker). We testten de modellen op multicollineariteit en we testten op goodness-of-fit met de hosmer-lemeshowtoets.

Resultaten

De 87 deelnemende huisartsen includeerden 1775 patiënten. Van de huisartsen was 68% man, 32% ouder dan 50 jaar en 52% fulltime werkzaam. Van de patiënten was 38% man, 33% jonger dan 40 jaar, 37% tussen de 40 en 60 jaar en 30% ouder dan 60 jaar. Van 154 patiënten (9%) hadden we geen laboratoriumuitslag. Belangrijke redenen waren dat de patiënt niet had laten prikken (32%) of dat de patiënt geen informed consent gaf (14%). Voor 43% van deze patiënten konden we de reden niet achterhalen.

De belangrijkste reden voor huisartsen om laboratoriumonderzoek aan te vragen was het uitsluiten van ziekte (44%). De overige

H&W 10 10.indb 525 21-09-10 14:36

redenen waren geruststelling (14%), aantonen van ziekte (11%) en screening/monitoring (29%) (*tabel* 1).

Voor de 1621 patiënten die hadden laten prikken werden in totaal 15.603 tests verricht (gemiddeld 9,6 tests per patiënt). De laboratoria rapporteerden gemiddeld 9,9 tests als de huisarts het onderzoek aanvroeg om ziekte uit te sluiten, 8,9 tests als het motief geruststelling was en 7,9 tests bij screening/monitoring. Uitgaande van de referentiewaarden waren 2875 tests (18%) afwijkend. Vierhonderdveertig patiënten (27%) hadden één afwijkende test, 310 patiënten (19%) hadden er twee en 437 patiënten (27%) hadden drie of meer afwijkende tests.
De expertgroep had voor veertien tests afkappunten vastgesteld om geringe afwijkingen te onderscheiden van forse afwijkingen. Voor 1484 patiënten werd minstens één van deze veertien tests verricht. *Tabel* 1 laat zien hoe vaak elke test voorkwam en hoeveel geringe en fors afwijkende uitslagen er waren. *Tabel* 2 laat zien hoe de afwijkende uitslagen zich verhielden tot geslacht en leeftijd van de patiënt, de reden om het onderzoek aan te vragen en de geschatte pretestkans. Als de onderzoeken waren aangevraagd ter geruststellling, had 53% van de patiënten minstens één afwijkende test en 11% minstens één fors afwijkende test.
De huisartsen interpreteerden afwijkende uitslagen significant vaker als normaal ($p < 0,001$) als het een onderzoek ter geruststelling betrof (66% van de afwijkende uitslagen werd als normaal geïnterpreteerd). Was het onderzoek aangevraagd om ziekte uit te sluiten, dan werd 51% van de afwijkende uitslagen als normaal geïnterpreteerd. Was het onderzoek aangevraagd om ziekte aan te tonen, dan werd 28% van de afwijkende uitslagen als normaal geïnterpreteerd.

Tabel 3 laat de resultaten van de logistische regressieanalyses zien. Van de patiënten voor wie het onderzoek om diagnostische redenen was aangevraagd, waren er 742 met een afwijkende uitslag. De huisartsen interpreteerden deze afwijkende uitslagen significant minder vaak als normaal wanneer zij ziekte wilden aantonen (odds ratio (OR) 0,59; 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) 0,37-0,93) dan wanneer zij ziekte wilden uitsluiten (de referentiecategorie). Ook interpreteerden zij afwijkende uitslagen significant minder vaak als normaal wanneer zij de pretestkans op ziekte hoog inschatten (OR 0,18; 95%-BI 0,07-0,52). De interpretatie van de laboratoriumuitslagen was significant gerelateerd aan de geschatte posttestkans op ziekte en aan het verdere beleid. Schatte de huisarts de posttestkans hoog in, dan voerde hij significant minder vaak een afwachtend beleid. De OR's van de pretestkans zijn geen van alle significant; de pretestkans had dus geen significante invloed op het beleid.

Discussie

Veel patiënten hebben afwijkende laboratoriumuitslagen. Zelfs als de huisarts het onderzoek aanvraagt ter geruststelling, wijkt bij de helft van de patiënten minstens één testuitslag af van de referentiewaarde. Ook fors afwijkende uitslagen komen geregeld voor. De huisarts interpreteert echter een groot deel van die afwijkende uitslagen als normaal, zeker wanneer hij het onderzoek heeft aangevraagd om de patiënt gerust te stellen of wanneer hij de pretestkans op ziekte laag inschat. Vanuit medisch-besliskundig oogpunt zal dit in het algemeen correct zijn, omdat veel afwijkingen bij een lage pretestkans geen klinische betekenis hebben. Huisartsen zoeken blijkbaar een balans tussen over- en onderreageren op afwijkende uitslagen. Daarbij spelen de pretestverwachtingen een belangrijke rol.
Het grote aantal afwijkende testuitslagen dat wij vonden, ook bij lage pretestkansen, bevestigt in grote lijnen de bevindingen uit ander onderzoek.[10-12] Dat relatief veel ferritine-uitslagen een forse afwijking hebben, komt waarschijnlijk doordat het ferritine vaak pas wordt bepaald als het hemoglobine afwijkend is.
Voor de externe generaliseerbaarheid van de resultaten is het goed dat er veel huisartsen aan ons onderzoek meededen en dat zij veel patiënten includeerden. Qua verdeling naar geslacht, leeftijd en werktijdfactor was onze groep huisartsen vergelijkbaar met de Nederlandse huisartsenpopulatie ten tijde van het onderzoek.

Tabel 1 Afwijkende uitslagen van de veertien tests met afkappunten

Test	Aantal tests	Afwijkend volgens referentiewaarde	(95%-BI)	Afkappunt	Fors afwijkend volgens afkappunt	(95%-BI)
ALAT (U/l)	440	10%	(8-13%)	< 70	3%	(1-4%)
Cholesterol (mmol/l)	584	38%	(34-41%)	< 8,0	3%	(1-4%)
Creatinineklaring (ml/min/1,73 m^2)*	780	61%	(58-65%)	< 60	21%	(18-24%)
CRP (mg/l)	175	38%	(31-45%)	< 50	5%	(1-8%)
BSE (mm/uur)	877	22%	(19-25%)	< 40	5%	(3-6%)
Ferritine (µg/l)	57	47%	(34-60%)	15-1000	35%	(23-47%)
Gamma-GT (U/l)	239	24%	(19-30%)	< 90	6%	(3-9%)
Glucose (mmol/l)	949	8%	(6-9%)	3,0-11,0	2%	(1-3%)
Hemoglobine (mmol/l)	878	13%	(11-16%)	♀ 6,5-10,5 ♂ 7,5-11,5	2%	(1-3%)
Leukocyten (× 10^9/l)	574	13%	(10-25%)	2,5-15,0	2%	(1-3%)
MCV (fl)	716	6%	(5-8%)	75-105	1%	(0-2%)
Kalium (mmol/l)	334	16%	(12-20%)	3,0-5,5	1%	(0-3%)
Natrium (mmol/l)	137	7%	(2-11%)	130-150	0	
TSH (mU/l)	660	11%	(9-13%)	0,1-8,0	5%	(3-7%)

95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval. ALAT = Alanine-aminotransferase. BSE = Bezinkingssnelheid erytrocyten. CRP = C-reactief proteïne. GT = Glutamyltransferase. MCV = Mean corpuscular volume. TSH = Thyroïdstimulerend hormoon.
* MDRD-formule, aangepast aan de laboratoriummethode voor creatininebepaling (Jaffe of enzymatisch).

H&W 10 10.indb 526 21-09-10 14:36

Tabel 2 Afwijkende uitslagen per patiënt†

Redenen om onderzoek aan te vragen	Aantal patiënten†	%	Minstens één test afwijkend volgens referentiewaarde	(95%-BI)	Minstens één test fors afwijkend volgens afkappunt	(95%-BI)
Patiënten	1484	100%	64%	(61-66%)	21%	(19-23%)
– man	591	40%	63%	(60-67%)	18%*	(15-21%)
– vrouw	893	60%	64%	(61-67%)	23%	(20-26%)
Leeftijd						
– < 40 jaar	343	23%	48%***	(42-53%)	10%***	(7-13%)
– 40-60 jaar	582	39%	60%	(57-64%)	16%	(13-20%)
– > 60 jaar	559	38%	77%	(74-81%)	33%	(29-37%)
Reden om onderzoek aan te vragen	16 missing					
– ziekte aantonen	167	11%	68%***	(61-75%)	30%**	(23-37%)
– ziekte uitsluiten	651	44%	63%	(59-66%)	20%	(17-23%)
– geruststellen van de patiënt	207	14%	53%	(46-60%)	11%	(7-15%)
– screening/monitoring	434	29%	69%	(65-73%)	24%	(20-27%)
– overige redenen	9	1%	33%	(7-69%)	11%	(0-48%)
Geschatte pretestkans op ziekte§	28 missing					
– zeker geen ziekte	97	9%	58%***	(48-68%)	12%***	(6-19%)
– waarschijnlijk geen ziekte	353	34%	54%	(48-59%)	14%	(10-17%)
– misschien ziekte	301	29%	66%	(60-71%)	22%	(17-27%)
– waarschijnlijk ziekte	218	21%	69%	(63-75%)	28%	(22-33%)
– zeker ziekte	53	5%	70%	(57-82%)	40%	(26-53%)

95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval.
* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.
† Beperkt tot de veertien tests uit tabel 1.
§ De huisartsen schatten geen pretestkans als ze de onderzoeken aanvroegen voor screening/monitoring.

Tabel 3 Invloed van pretestkans en reden van aanvraag op interpretatie, geschatte posttestkans en beleid bij afwijkende testuitslag (n = 742)

	Testuitslag normaal†		Geen kans op ziekte‡		Afwachtend beleid§	
	OR	(95%-BI)	OR	(95%-BI)	OR	(95%-BI)
Reden om onderzoek aan te vragen	p = 0,067		p = 0,52		p = 0,06	
– ziekte uitsluiten	1		1		1	
– geruststellen van de patiënt	1,1	(0,63-1,83)	1,46	(0,67-3,17)	2,25	(1,08-4,66)
– ziekte aantonen	0,59	(0,37-0,93)	0,82	(0,42-1,59)	0,80	(0,46-1,40)
Geschatte pretestkans op ziekte	p < 0,001		p < 0,001		p = 0,19	
– zeker geen ziekte	1		1		1	
– waarschijnlijk geen ziekte	1,13	(0,56-2,26)	0,35	(0,11-1,08)	1,67	(0,64-4,32)
– misschien ziekte	0,49	(0,24-1,03)	0,20	(0,06-0,63)	1,11	(0,41-3,00)
– waarschijnlijk ziekte	0,33	(0,15-0,73)	0,07	(0,02-0,23)	1,75	(0,59-5,17)
– zeker ziekte	0,18	(0,07-0,52)	0,04	(0,01-0,23)	2,88	(0,79-10,59)
Interpretatie van de uitslagen	nvt		p < 0,001		p < 0,001	
– normaal			1		1	
– mogelijk afwijkend			0,09	(0,06-0,15)	0,43	(0,25-0,72)
– duidelijk afwijkend			0,01	(0,005-0,02)	0,20	(0,10-0,40)
Geschatte posttestkans op ziekte	nvt		nvt		p < 0,001	
– zeker geen ziekte					1	
– waarschijnlijk geen ziekte					0,48	(0,26-0,89)
– misschien ziekte					0,14	(0,07-0,32)
– waarschijnlijk ziekte					0,07	(0,03-0,16)
– zeker ziekte					0,09	(0,04-0,23)

95%-BI = 95% betrouwbaarheidsinterval; nvt = niet van toepassing; OR = odds ratio.
Hosmer-lemeshowtoets: † p = 0,73; ‡ p = 0,52; § p = 0,68.

We hebben selectiebias proberen te voorkomen door de gegevens prospectief te verzamelen en door de huisartsen te vragen opeenvolgende patiënten zonder selectie te includeren.

Een nadeel van de onderzoeksopzet kan zijn dat de huisartsen veel verschillende soorten tests aanvroegen en veel verschillende werkhypotheses hadden. De resultaten kunnen daardoor niet op specifieke situaties worden betrokken, maar gezien het explorerende karakter was het niet realistisch om de klinische variatie te beperken en een gestandaardiseerd onderzoek op te zetten. We kozen juist voor een explorerend onderzoek omdat er nog zo weinig bekend is over de relatie tussen de redenen om laboratoriumonderzoek aan te vragen, de laboratoriumuitslagen en de interpretatie.

Onze expertgroep heeft de afkappunten voor veertien tests zo zorgvuldig mogelijk gekozen op basis van literatuur en richtlijnen, maar subjectieve beslissingen bleken meermalen onontkoombaar. Ook methoden zoals 99%-referentiewaarden, 'critical differences' en een computer-expertsysteem (Valab)[13] bleken geen van alle voldoende in staat om alle afkappunten objectief te bepalen. Huisartsen vragen vaak laboratoriumdiagnostiek aan in situaties met een lage pretestkans op ziekte. Het laboratoriumonderzoek heeft dan meestal weinig toegevoegde waarde, en er zijn dan ook meerdere manieren onderzocht om zulke overbodige diagnostiek terug te dringen.[14-17] Uit ons onderzoek blijkt dat de huisarts in deze situaties inderdaad meestal weinig doet met de uitslagen. Als hij van tevoren al dacht dat er niets aan de hand was, dan dacht hij dat na ontvangst van de uitslagen meestal nog steeds, zelfs als er afwijkingen waren. Anderzijds laten onze resultaten ook zien dat het laboratoriumonderzoek regelmatig fors afwijkende uitslagen oplevert, met mogelijk belangrijke klinische conse-

H&W 10 10.indb 527 21-09-10 14:36

quenties. De regelmaat waarmee zulke grote afwijkingen worden aangetroffen kan het aanvragen van laboratoriumonderzoek, ook bij een lage pretestkans, toch rechtvaardigen. De discussie over de zin van het aanvragen van laboratoriumonderzoek bij een lage pretestkans lijkt dus nog niet gesloten.

Ons onderzoek bevat geen gegevens over de uiteindelijke uitkomst van patiënten met een afwijkende test. We kunnen dus niet berekenen of de fors afwijkende tests een voorspellende waarde hadden voor de morbiditeit. Hiervoor zou vervolgonderzoek gedaan moeten worden.

Artsen leren in de opleiding hoe ze testuitslagen kunnen interpreteren met behulp van berekeningen op basis van pretestkans, sensitiviteit en specificiteit.[18] Nog afgezien van hun complexiteit[19] zijn deze berekeningen in de praktijk meestal niet goed toepasbaar wanneer de arts meerdere diagnoses tegelijk onderzoekt en meerdere tests aanvraagt.[8] Onze resultaten laten echter wel zien dat een begrip als 'pretestkans' een belangrijke rol speelt bij het interpreteren van laboratoriumuitslagen. Mogelijk stoelt die interpretatie vooral op intuïtie en ervaring, en niet op medisch-besliskundige berekeningen. Verder onderzoek hiernaar kan helpen de opleiding beter te laten aansluiten bij de dagelijkse praktijk.

Er is veel discussie over hoe men artsen kan ondersteunen bij het interpreteren van laboratoriumuitslagen.[20] Een mogelijkheid is het gebruik van 'decision limits' die aangeven wanneer een bepaalde uitslag een klinische consequentie heeft. Een probleem hierbij is dat de 'decision limits' voor bepaalde tests variëren met de klinische conditie waarop wordt getest. Het is dan ook nog niet goed duidelijk in hoeverre zij praktisch bruikbaar zijn voor de huisarts.

Ook likelihood ratio's kunnen steun bieden bij de interpretatie.[21,22] Zij hebben als voordeel dat de laboratoriumuitslag méér dan twee waarden (normaal of afwijkend) kan hebben. De klinische betekenis van een licht of fors afwijkende uitslag kan namelijk behoorlijk verschillen. Of likelihood ratio's in de dagelijkse praktijk werkelijk bruikbaar zijn, zal echter pas na verder onderzoek duidelijk moeten worden.[19]

Concluderend kunnen we stellen dat huisartsen vrijwel dagelijks afwijkende laboratoriumuitslagen zien, ook ze als het onderzoek aanvroegen bij een lage pretestkans op ziekte. Huisartsen interpreteren veel van deze afwijkende laboratoriumuitslagen als normaal. De pretestverwachtingen spelen hierbij een belangrijke rol. Huisartsen moeten daarom zorgvuldig overwegen of laboratoriumonderzoek bij een lage pretestkans werkelijk noodzakelijk is. Verder onderzoek daarnaar zou nuttig zijn, bijvoorbeeld door te registreren hoe vaak de afwijkende uitslagen leiden tot vervroegde opsporing van klinisch relevante aandoeningen. Het onderzoek zou zich ook moeten richten op de vraag hoe de scholing in het interpreteren van laboratoriumuitslagen beter afgestemd kan worden op de praktijk en welke methoden daar het meest geschikt voor zijn.

Literatuur

1 Leurquin P, Van Casteren V, De Maeseneer J. Use of blood tests in general practice: A collaborative study in eight European countries. Eurosentinel Study Group. Br J Gen Pract 1995;45:21-5.
2 Aiarzaguena JM, Grandes G, Salazar A, Gaminde I, Sanchez A. The diagnostic challenges presented by patients with medically unexplained symptoms in general practice. Scand J Prim Health Care 2008;26:99-105.
3 Van der Weijden T, Van Bokhoven MA, Dinant GJ, Van Hasselt CM, Grol RP. Understanding laboratory testing in diagnostic uncertainty: A qualitative study in general practice. Br J Gen Pract 2002;52:974-80.
4 Van Bokhoven MA, Pleunis-van Empel MC, Koch H, Grol RP, Dinant GJ, Van der Weijden T. Why do patients want to have their blood tested? A qualitative study of patient expectations in general practice. BMC Fam Pract 2006;7:75.
5 Van Boven K, Dijksterhuis P, Lamberts H. Defensive testing in Dutch family practice: Is the grass greener on the other side of the ocean? J Fam Pract 1997;44:468-72.
6 Vafiadis P. The dilemma of the unexpected result. Aust Fam Physician 1996;25:971-3.
7 Deyo RA. Cascade effects of medical technology. Annu Rev Public Health 2002;23:23-44.
8 Reid MC, Lane DA, Feinstein AR. Academic calculations versus clinical judgments: Practicing physicians' use of quantitative measures of test accuracy. Am J Med 1998;104:374-80.
9 Houben PHH, Van der Weijden T, Van Bokhoven MA, Droog A, Winkens RA, Grol R. Overwegingen van huisartsen bij het interpreteren van laboratoriumonderzoek: Een kwalitatief onderzoek. Huisarts Wet 2005;48:326-32.
10 Mold JW, Aspy CB, Lawler FH. Outcomes of an insurance company-sponsored multichannel chemistry screening initiative. J Fam Pract 1998;47:110-7.
11 Phillips WR, Thompson DJ. Multi-channel laboratory testing and the unexpected abnormal result: A statistical myth corrected. N Z Med J 1981;94:462-4.
12 Hubbell FA, Frye EB, Akin BV, Rucker L. Routine admission laboratory testing for general medical patients. Med Care 1988;26:619-30.
13 Franzini C. Relevance of analytical and biological variations to quality and interpretation of test results: Examples of application to haematology. Ann Ist Super Sanita 1995;31:9-13.
14 Van Walraven C, Naylor CD. Do we know what inappropriate laboratory utilization is? A systematic review of laboratory clinical audits [see comments]. JAMA 1998;280:550-8.
15 Smith BJ, McNeely MD. The influence of an expert system for test ordering and interpretation on laboratory investigations. Clin Chem 1999;45:1168-75.
16 Verstappen WH, Van der Weijden T, Sijbrandij J, Smeele I, Hermsen J, Grimshaw J, et al. Effect of a practice-based strategy on test ordering performance of primary care physicians: A randomized trial. JAMA 2003;289:2407-12.
17 Winkens RA, Pop P, Bugter Maessen AM, Grol RP, Kester AD, Beusmans GH, et al. Randomised controlled trial of routine individual feedback to improve rationality and reduce numbers of test requests. Lancet 1995;345:498-502.
18 Gigerenzer G, Hoffrage U. How to improve bayesian reasoning without instruction: Frequency formats. Psychol Rev 1995;102:684-704.
19 Puhan MA, Steurer J, Bachmann LM, Ter Riet G. A randomized trial of ways to describe test accuracy: The effect on physicians' post-test probability estimates. Ann Intern Med 2005;143:184-9.
20 Henny J. Interpretation of laboratory results: The reference intervals, a necessary evil? Clin Chem Lab Med 2007;45:939-41.
21 Brown MD, Reeves MJ. Evidence-based emergency medicine/skills for evidence-based emergency care. Interval likelihood ratios: another advantage for the evidence-based diagnostician. Ann Emerg Med 2003;42:292-7.
22 Sonis J. How to use and interpret interval likelihood ratios. Fam Med 1999;31:432-7.

H&W 10 10.indb 528 21-09-10 14:36

Acute niet-traumatische heupafwijkingen bij kinderen

Marjolein Krul, Hans van der Wouden, François Schellevis, Lisette van Suijlekom-Smit, Bart Koes

Inleiding

Kinderen met een acute niet-traumatische heupafwijking kunnen met verschillende klachten bij de huisarts komen: mank lopen, pijn, niet op de aangedane kant kunnen staan of verminderde beweeglijkheid. Deze klachten hebben een uitgebreide differentiaaldiagnose, die varieert van onschuldige aandoeningen zoals coxitis fugax tot ernstige, zoals de ziekte van Perthes of epifysiolyse, en zelfs levensbedreigende zoals septische artritis van de heup (zie *box* 1). Dat maakt het lastig een diagnose te stellen. Een aantal onderzoeksgroepen heeft in een klinische setting getracht te bepalen welke bevindingen samenhangen met de juiste diagnose.[1-3] Hun bevindingen zijn echter niet per se bruikbaar voor de huisarts, want deze onderzoeken werden in de tweede lijn verricht en vaak was de diagnose al bekend. Kinderen die wegens een acute niet-traumatische heupafwijking naar de huisarts gaan, komen echter slechts zelden met een kant-en-klare diagnose. Ze komen met een klacht, zoals pijn of mank lopen, en de huisarts moet op basis daarvan de juiste inschatting maken en een passend beleid instellen. Het is dus van belang de voorafkans op een bepaalde diagnose te kunnen inschatten, en daarvoor moet men weten met welke klachten deze kinderen zich presenteren en hoe vaak welke diagnose wordt gesteld.

Daarom hebben wij aan de hand van gegevens uit de Tweede Nationale Studie (NS2) gepoogd de volgende vragen te beantwoorden:

- wat is de incidentie en verdeling van de verschillende klachten en diagnoses bij acute niet-traumatische heupafwijkingen onder kinderen in de Nederlandse huisartsenpraktijk?
- welke symptomen komen in welke mate voor bij welke diagnose?

Methoden

NS2 omvat een representatieve steekproef van de Nederlandse huisartsenpopulatie. De 104 deelnemende huisartsenpraktijken registreerden in 2001 over een periode van 12 maanden 1,5 miljoen contacten met 385.461 patiënten. In deze populatie bevon-

Samenvatting

Krul M, Van der Wouden JC, Schellevis FG, Van Suijlekom-Smit LWA, Koes BW. Acute niet-traumatische heupafwijkingen bij kinderen. Huisarts Wet 2010;53(10):529-32.

Achtergrond Acute niet-traumatische heupafwijkingen bij kinderen kunnen het gevolg zijn van een onschuldige coxitis fugax, maar de onderliggende aandoening kan ook ernstiger zijn, zoals de ziekte van Perthes en epifysiolyse, of zelfs levensbedreigend zoals septische artritis. Om de voorafkans te kunnen inschatten is het belangrijk te weten met welke klachten deze kinderen zich bij de huisarts presenteren en hoe vaak dan welke diagnose wordt gesteld.

Methoden We analyseerden de gegevens van alle kinderen van 0 tot 14 jaar uit de Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk (NS2), verzameld in 2001.

Resultaten In de gegevens van 73.954 kinderen tussen 0 en 14 jaar vonden wij 101 episoden van een acute niet-traumatische heupafwijking. Van deze kinderen kwam 81,5% naar de huisarts vanwege pijnklachten, 8,6% in verband met mank lopen en 9,9% met beide symptomen. De incidentie van alle acute niet-traumatische heupafwijkingen samen was 148,1 per 100.000 persoonsjaren, die van coxitis fugax 76,2 per 100.000 persoonsjaren. In slechts 27% van de gevallen noteerde de huisarts of er sprake was van koorts.

Conclusie De meeste kinderen die de huisarts bezoeken vanwege een acute niet-traumatische heupafwijking hebben pijnklachten. Gerefereerde pijn naar de knie lijkt alleen bij coxitis fugax voor te komen. Koorts is een belangrijk kenmerk om een onschuldige coxitis fugax te onderscheiden van een levensbedreigende septische artritis, maar werd weinig geregistreerd.

Erasmus MC, afdeling Huisartsgeneeskunde, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam: M. Krul, huisarts-aiotho; dr. J.C. van der Wouden, senior onderzoeker; prof.dr. B.W. Koes, hoofd onderzoek. Erasmus MC/Sophia kinderziekenhuis, afdeling Kindergeneeskunde/kinderreumatologie: dr. L.W.A. van Suijlekom-Smit, kinderarts/reumatoloog-immunoloog. EMGO Instituut Vrije Universiteit, Amsterdam/NIVEL, Utrecht: prof.dr. F.G. Schellevis, hoogleraar Huisartsgeneeskunde.

Correspondentie: m.krul@erasmusmc.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit onderzoek werd ondersteund door het ministerie van VWS. De Stichting Centraal Fonds RVVZ droeg financieel bij aan de Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. De analyse in dit artikel werd mogelijk gemaakt door interne financiering vanuit de afdeling Huisartsgeneeskunde van het Erasmus MC.

Dit artikel is een vertaling van: Krul M, Van der Wouden JC, Schellevis FG, Van Suijlekom-Smit LW, Koes BW. Acute non-traumatic hip pathology in children: incidence and presentation in family practice. Fam Pract 2010;27:166-70. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

H&W 10 10.indb 529 21-09-10 14:36

Box 1 Differentiaaldiagnose van acute niet-traumatische heupafwijkingen

Voornaamste oorzaken

- Coxitis fugax: acute zelflimiterende (drie tot tien dagen) goedaardige ontsteking van de synovia van de heup.
- Ziekte van Perthes: necrose of degeneratie van het ossificatiecentrum van de heupkopepifyse door verminderde bloedtoevoer.
- Epifysiolyse: naar achteren glijden van de heupkop ten opzichte van zijn metafyse, waardoor de epifyse scheurt en niet meer goed kan functioneren.
- Septische artritis van de heup: infectie van het heupgewricht die kan leiden tot schade aan het gewrichtskraakbeen, osteonecrose van het proximale deel van het femur, osteomyelitis en sepsis.

Overige oorzaken

- Abces van de iliopsoas
- Ewingsarcoom
- Heupdysplasie
- Juveniele reumatoïde artritis
- Neuroblastoom
- Osteogeen sarcoom
- Overbelasting
- Reactieve artritis
- Sikkelcelanemie
- Stressfractuur
- Syndroom van Kawasaki
- Tumoren
- Ziekte van Gaucher
- Ziekte van Lyme

den zich 73.954 kinderen tussen 0 en 14 jaar.[4]
Voor dit onderzoek selecteerden wij alle contacten met kinderen waaraan een van de mogelijk gerelateerde ICPC-codes was toegekend (zie *box* 2). Uit de journaals die we daarmee ophaalden, selecteerden we de journaals waarin een van de zoektermen: 'coxitis', 'fugax', 'Perthes', 'epifys*', 'pijn', 'mank' of 'heup' voorkwam. Twee onderzoekers (MK en JCvdW) beoordeelden en vergeleken deze journaals, en kwamen via discussie tot consensus. In het onderzoek includeerden wij casussen waarin een van de vier hoofddiagnosen werd gesteld (zie *box* 3) of waarin de anamnese wees op een acute pijn in de heup of acuut mank lopen zonder duidelijk voorafgaand trauma. De casussen waarin de huisarts schreef over aangeboren afwijkingen of maligniteiten sloten wij uit.

Statistische analyse

We berekenden de incidentie, dat wil zeggen het aantal nieuwe gevallen per 100.000 persoonsjaren, door het aantal nieuwe gevallen te delen door het gemiddelde aantal patiënten tussen 0 en 14 jaar gedurende de registratieperiode. Bij vrijwel alle analyses hebben we SPSS 11.0 gebruikt, alleen de 95%-betrouwbaarheidintervallen (95%-BI) zijn berekend met STATA versie 8.2. De gegevens zijn verder onderverdeeld naar geslacht.

Wat is bekend?

- De differentiaaldiagnose van acute niet-traumatische heupafwijkingen bij kinderen is uitgebreid en bevat zowel onschuldige kwalen als levensbedreigende aandoeningen.

Wat is nieuw?

- Gerefereerde pijn naar de knie lijkt verband te houden met coxitis fugax.
- Huisartsen letten mogelijk te weinig op de aanwezigheid van koorts bij acute heupklachten.

Box 2 ICPC-codes gerelateerd aan acute niet-traumatische heupafwijkingen

L02 = Rug symptomen/klachten
L13 = Heup symptomen/klachten
L14 = Been/dijbeen symptomen/klachten
L15 = Knie symptomen/klachten
L20 = Symptomen meerdere/niet-gespecificeerde gewrichten
L28 = Functiebeperking/handicap bewegingsapparaat
L29 = Andere/meerdere symptomen/klachten bewegingsapparaat
L70 = Infectieziekte bewegingsapparaat
L88 = Reumatoïde artritis/verwante aandoening(en)
L98 = Verworven afwijking(en) extremiteiten
L99 = Andere ziekte(n) bewegingsapparaat

Resultaten

Onderzoekspopulatie

De gegevens over de 73.954 kinderen in onze onderzoekspopulatie omvatten bij elkaar 68.202 persoonsjaren. Daarin vonden wij 147 contacten met de huisarts vanwege een acute niet-traumatische heupafwijking. Het ging om 101 kinderen (65 kinderen bezochten hun huisarts eenmaal, 29 tweemaal en 7 driemaal of vaker vanwege dezelfde episode).

Symptomen

Tabel 1 laat de verdeling van symptomen zien over de verschillende diagnoses. Bij 81,5% van de kinderen was pijn de reden om naar de dokter te gaan, voor 8,6% was mank lopen de reden en 9,9% van de kinderen had last van beide symptomen. Wanneer pijn het belangrijkste symptoom was, betrof het in 69,0% de heup, in 9,9% de lies, in 5,6% de knie en in 15,5% het been.
In 27% van de episoden registreerde de huisarts of er wel of geen sprake was van koorts. In die episoden waar coxitis fugax de einddiagnose was, was dit percentage 34,6%. Van de kinderen met de einddiagnose coxitis fugax presenteerde 11,5% zich met koorts, van de kinderen met de einddiagnose ziekte van Perthes was dit 16,7% en bij de einddiagnose epifysiolyse 25%.

H&W 10 10.indb 530 21-09-10 14:36

Tabel 1 Verdeling van symptomen over de verschillende diagnoses van acute niet-traumatische heupafwijkingen bij kinderen van 0-14 jaar in de Nederlandse huisartsenpraktijk

Diagnose	Coxitis fugax (n = 36)*	Ziekte van Perthes (n = 6)	Epifysiolyse (n = 3)†	Symptoomdiagnose (n = 36)‡	Totaal (n = 81)§
Symptoom					
– pijn	72,2%	100%	100%	44,3%	81,5%
– mank lopen	16,7%	0%	0%	2,8%	8,6%
– pijn en mank lopen	11,1%	0%	0%	11,1%	9,9%
Locatie van de pijn**					
– heup	56,7%	66,7%	66,7%	80,6%	69,0%
– lies	5,3%	16,7%	33,3%	11,1%	9,9%
– knie	10,5%	0%	0%	0%	5,6%
– been	18,4%	16,7%	0%	8,3%	15,5%

* Van 16 patiënten met coxitis fugax was het niet mogelijk de eerste klacht te achterhalen
† Van één patiënt met epifysiolyse was het niet mogelijk de eerste klacht te achterhalen
‡ Van 3 patiënten met alleen de symptoomdiagnose was het niet mogelijk de eerste klacht te achterhalen
§ Van 20 patiënten in de totale groep was het niet mogelijk de eerste klacht te achterhalen
** Bij de patiënten die zich presenteerden met als eerste klacht pijn

Diagnoses

Tabel 2 toont de incidentiecijfers van de vier hoofddiagnoses, onderverdeeld naar geslacht. Van de 101 kinderen kregen er 52 uiteindelijk de diagnose coxitis fugax, 6 ziekte van Perthes en 4 epifysiolyse. In de overige 39 gevallen bleef het bij een symptoomdiagnose. De diagnose septische artritis troffen wij in deze huisartsendatabase niet aan.

De totale incidentie van acute niet-traumatische heupafwijkingen was 148,1 per 100.000 persoonsjaren (95%-BI 120,6-179,9) die van de meest gestelde diagnose, coxitis fugax, 76,2 per 100.000 persoonsjaren (95%-BI 56,9-100,0).

De gemiddelde leeftijd van de totale groep kinderen met acute niet-traumatische heupklachten was 5,9 jaar (meisjes 6,1 jaar, jongens 5,7 jaar). De gemiddelde leeftijd van de kinderen met coxitis fugax was 4,7 jaar (meisjes 4,1 jaar en jongens 5,1 jaar). De 6 kinderen met de ziekte van Perthes waren gemiddeld 10 jaar en de 4 kinderen met epifysiolyse 9,5 jaar.

Beschouwing

Belangrijkste bevindingen vergeleken met gepubliceerde literatuur

De meeste kinderen presenteerden zich met pijn als eerste symptoom. Dat stemt overeen met eerder onderzoek, verricht op de eerste hulp.[5] Opvallend is dat alle patiënten met de ziekte van Perthes of epifysiolyse zich primair met pijn presenteerden, tegenover slechts 77,2% van de patiënten met coxitis fugax. Gerefereerde pijn naar de knie lijkt juist weer enigszins verband te houden met coxitis fugax: in onze database gaf 10,5% van de kinderen met coxitis fugax pijn aan in de knie, maar geen enkel kind met de ziekte van Perthes of epifysiolyse (p = 0,574). Ook dit stemt overeen met bevindingen uit eerder onderzoek op de eerste hulp: 8,3% van de kinderen met coxitis fugax gaf pijn in de knie aan, terwijl geen enkele patiënt met de ziekte van Perthes of epifysiolyse dit deed.[5]

Koorts is één van de belangrijkste niet-invasieve onderscheidende factoren tussen coxitis fugax en septische artritis (zie *box* 3).[2,6] Toch zien we dat de huisarts in slechts 27% van de episoden registreerde of er sprake was van koorts. Het was helaas niet mogelijk om retrospectief vast te stellen waarom dit niet vaker gebeurde. In ons onderzoek presenteerde 11,5% van de kinderen met coxitis fugax zich met koorts. Een vergelijkbaar percentage (14,0%) werd gevonden in een universitair kinderziekenhuis onder 87 kinderen met acute niet-traumatische heupafwijkingen.[1] Van de 8 kinderen met septische artritis in dat onderzoek hadden er 7 (87,5%) koorts. Een derdelijns onderzoek constateerde koorts bij 8,1% van de kinderen met coxitis fugax, tegenover 81,7% van de kinderen met septische artritis.[6]

Box 3 Differentiatie tussen coxitis fugax en septische artritis

Voorspellers van septische artritis:[2,6]
- koorts
- niet op het aangedane been kunnen staan
- BSE > 44 mm/uur
- leukocyten > 12×10^9/l

Helaas zijn er geen eerdere incidentiecijfers van acute niet-traumatische heupklachten waarmee we onze bevindingen kunnen vergelijken. In ons onderzoek was coxitis fugax de diagnose met de hoogste incidentie: 76,2 per 100.000 persoonsjaren (95%-BI 56,9-100,0). In de Eerste Nationale Studie in 1987 rapporteerde een incidentie van 110 per 100.000 persoonsjaren voor kinderen van 0 tot 14 jaar.[7] De in andere Europese landen gevonden incidenties van coxitis fugax variëren sterk: 51,9 per 100.000 kinderen van 0 tot 16 jaar in Finland (1986),[8] 130 per 100.000 kinderen van 0 tot 16 jaar in Duitsland (2001)[9], 200 per 100.000 kinderen van 0 tot 14 jaar in Zweden (1987).[10]

Grote variatie zien we ook bij de ziekte van Perthes. De door ons gevonden incidentie van 8,8 per 100.000 persoonsjaren is vergelijkbaar met die in Noorwegen (9,0 per 100.000 persoonsjaren, 2006),[11] maar veel lager dan bijvoorbeeld in de binnenstad van Liverpool (21,1 per 100.000 persoonsjaren, 1983).[12] Aziatische landen daarentegen rapporteren veel lagere incidentiecijfers: in Japan slechts 0,9 per 100.000 persoonsjaren (2006).[13]

Tabel 2 Aantal nieuwe diagnoses per 100.000 persoonsjaren, naar diagnose en geslacht

	Jongens	95%-BI	Meisjes	95%-BI	Totaal	95%-BI
Coxitis fugax (n = 52)	91,1	62,3-128,6	60,5	36,9-93,4	76,2	56,9-100,0
Symptoomdiagnose (n = 39)	62,6	39,3-94,8	51,5	30,0-82,4	57,2	40,7-78,2
Ziekte van Perthes (n = 6)	5,7	0,7-20,6	12,1	3,3-31,0	8,8	3,2-19,1
Epifysiolyse (n = 4)	2,9	0,1-15,9	9,1	1,9-26,5	5,9	1,6-15,0
Totaal (n = 101)	162,3	122,9-210,2	133,2	96,8-178,8	148,1	120,6-179,9

H&W 10 10.indb 531 21-09-10 14:36

Wij vonden voor epifysiolyse een incidentie van 5,9 per 100.000 persoonsjaren (95%-BI 1,6-15,0). Lehmann et al.[14] vonden voor de Verenigde Staten een incidentie van 10,8 per 100.000 onder kinderen van 9-16 jaar oud (2006). Eerder gevonden incidenties voor afzonderlijke Amerikaanse staten (1973) variëren van 2,13 per 100.000 in New Mexico tot 10,1 per 100.000 in Connecticut.

Sterktes en zwaktes

Omdat wij over zo'n groot en representatief gegevensbestand beschikten, hebben we de incidentiecijfers redelijk nauwkeurig kunnen vaststellen. Omdat de verschillende onderliggende aandoeningen relatief weinig voorkomen, is een grote huisartsendatabase een geschikt instrument. Mogelijke zwaktes zijn natuurlijk onnauwkeurigheden in de diagnostiek, en onderregistratie tijdens ANW-diensten. Alle huisartsen die deelnamen aan NS2 zijn echter getraind in correct ICPC-coderen en hen is expliciet gevraagd dit ook voor de ANW-diensten te doen.[4] Wij zijn er daarom van uitgegaan dat de diagnostiek en de registratie in NS2 netjes en accuraat waren.[16,17]

Ondanks de grootte van het gegevensbestand vonden wij slechts een paar kinderen met de ziekte van Perthes en epifysiolyse, en niet één met septische artritis. Daardoor was het niet mogelijk om een leeftijds- en geslachtsverdeling te maken voor de twee eerstgenoemde aandoeningen en de incidentie te berekenen van septische artritis.

Conclusie

De gevonden incidentiecijfers geven enig inzicht in de voorafkans van de onderliggende diagnoses bij kinderen met acute niet-traumatische heupklachten. Er lijkt enig verband te zijn tussen gerefereerde pijn naar de knie en coxitis fugax. Dit kan belangrijk zijn voor de differentiaaldiagnostiek, dus verder onderzoek om dit verband te bevestigen zou nuttig zijn.

Opvallend is verder dat de huisartsen slechts in ongeveer een kwart van de casussen registreerden of de patiënt koorts had. Koorts is als niet-invasieve bevinding zeer belangrijk om coxitis fugax te onderscheiden van septische artritis, dus het kan geen kwaad dit nog eens extra onder de aandacht te brengen.

Literatuur

1 Eich GF, Superti-Furga A, Umbricht FS, Willi UV. The painful hip: Evaluation of criteria for clinical decision-making. Eur J Pediatr 1999;158:923-8.
2 Kocher MS, Mandiga R, Zurakowski D, Barnewolt C, Kasser JR. Validation of a clinical prediction rule for the differentiation between arthritis and transient synovitis of the hip in children. J Bone Joint Surg Am 2004;86:1629-35.
3 Caird MS, Flynn JM, Leung YL, Millman JE, D'Italia JG, Dormans JP. Factors distinguishing septic arthritis from transient synovitis of the hip in children: A prospective study. J Bone Joint Surg Am 2006;88:1251-7.
4 Westert GP, Schellevis FG, De Bakker DH, Groenewegen PP, Bensing JM, Van der Zee J. Monitoring health inequalities through general practice: The Second Dutch National Survey of General Practice. Eur J Public Health 2005;15:59-65.
5 Fischer SU, Beattie TF. The limping child: Epidemiology, assessment and outcome. J Bone Joint Surg Br 1999;81:1029-34.
6 Kocher MS, Zurakowski D, Kasser JR. Differentiating between septic arthrits and transient synovitis of the hip in children: An evidence-based clinical prediction algorithm. J Bone Joint Surg Am 1999;81:1662-70.
7 Vijlbrief AS, Bruijnzeels MA, Van der Wouden JC, Van Suijlekom-Smit. Incidence and management of the transient synovitis of the hip: A study in Dutch general practice. Br J Gen Pract 1992;42:426-8.
8 Kunnamo I, Kallio P, Pelkonen P. Incidence of arthritis in urban Finnish children: A prospective study. Arthritis Rheum 1986;29:1232-8.
9 Von Koskull S, Truckenbrodt H, Holle R, Hörmann A. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: A prospective study. Ann Rheum Dis 2001;60:940-5.
10 Landin LA, Danielsson LG, Wattsgård C. Transient synovitis of the hip: Its incidence, epidemiology and relation to Perthes' disease. J Bone Joint Surg Br 1987;69:238-42.
11 Wiig O, Terjesen T, Svennigsen S, Lie SA. The epidemiology and aetiology of Perthes'disease in Norway: A nationwide study of 425 patients. J Bone Joint Surg Br 2006;88:1217-23.
12 Hall AJ, Barker DJP, Dangerfield PH, Taylor JF. Perthes' disease of the hip in Liverpool. Br Med J 1983;287:1757-9.
13 Kim WC, Hiroshima K, Imaeda T. Multicenter study for Legg-Calvé-Perthes disease in Japan. J Orthop Sci 2006;11:333-41.
14 Lehmann CL, Arons RR, Loder RT, Vitale MG. The epidemiology of slipped capital femoral epiphysis: An update. J Pediatr Orthop 2006;26:286-90.
15 Kelsey JL, Keggi KJ, Southwick WO. The incidence and distribution of slipped capital femoral epiphysis in Connecticut and Southwestern United States. J Bone Joint Surg Am 1970;52:1203-16.
16 Gijsen R, Poos MJ. Using registries in general practice to estimate countrywide morbidity in The Netherlands. Public Health 2006;120:923-36.
17 Van den Dungen C, Hoeymans N, Gijsen R, Van den Akker M, Boesten J, Brouwer H, et al. What factors explain the differences in morbidity estimations among general practice registration networks in the Netherlands? A first analysis. Eur J Gen Pract 2008;14:53-62.

H&W 10 10.indb 532 21-09-10 14:36

Influenzavaccinatiegraad onder huisartsen bijna verdubbeld

Wim Opstelten, Ted van Essen, Marie-Louise Heijnen, Mireille Ballieux, Lex Goudswaard

Inleiding

Twee jaar geleden rapporteerden we in dit tijdschrift over de influenzavaccinatiegraad onder huisartsen in 2007/2008.[1] Met 36% was deze relatief laag. In 2008 bevatte de herziene NHG-Standaard Influenza en influenzavaccinatie – voor het eerst – het nadrukkelijke advies aan huisartsen en hun praktijkpersoneel zich jaarlijks tegen influenza te laten inenten.[2,3] In het influenzaseizoen 2009/2010 riep vooral ook de overheid gezondheidszorgwerkers op zich te laten vaccineren tegen de Mexicaanse griep (influenza A/H1N1). Omdat we benieuwd waren naar de effecten van deze aanbevelingen en oproepen hebben we ons onderzoek herhaald. Dit keer enquêteerden we niet alleen huisartsen maar ook huisartsen-in-opleiding.

Methoden

Vragenlijst

In februari 2010 stuurden we een geanonimiseerde vragenlijst aan een aselecte steekproef van 810 praktiserende NHG-leden (ongeveer 10% van het totaal) en aan een aselecte steekproef van 300 huisartsen-in-opleiding. Drie weken later stuurden we alle aangeschreven personen een herinnering. Het was een meerkeuzevragenlijst waarop meer dan één mogelijkheid kon worden aangekruist. We vroegen de respondenten of ze gevaccineerd waren tegen de seizoensgriep en de Mexicaanse griep (zonder onderscheid tussen een één- of tweemalige vaccinatie), wat hun motieven daarvoor waren, of ze vaccinatie aan hun praktijkpersoneel hadden geadviseerd en welk percentage van dit personeel uiteindelijk gevaccineerd was. Verder vroegen we om enkele persoonsgegevens.

Vanwege de recente discussie over het al dan niet vaccineren van zwangeren tegen de Mexicaanse griep vroegen we huisartsen-in-opleiding tevens of ze zwanger waren dan wel de intentie hadden om dat op korte termijn te worden.

Analyse

We bepaalden univariaat de samenhang tussen persoonskenmerken en gevaccineerd zijn. Daarnaast planden we een multivari-

Samenvatting

Opstelten W, Van Essen GA, Heijnen ML, Ballieux MJP, Goudswaard AN. Influenzavaccinatiegraad onder huisartsen bijna verdubbeld. Huisarts Wet 2010;53(10):533-6.

Inleiding In 2007/2008 was de influenzavaccinatiegraad onder huisartsen laag (36%). Sinds 2008 adviseert het NHG influenzavaccinatie aan huisartsen en hun personeel. En in 2009 riep de overheid alle gezondheidszorgwerkers op zich te laten inenten tegen de Mexicaanse griep. Wij onderzochten of deze aanbevelingen effect hadden.

Methoden In een vragenlijst aan een aselecte steekproef van 810 praktiserende NHG-leden en 300 huisartsen-in-opleiding vroegen wij of de respondent zich in het seizoen 2009/2010 al dan niet had laten vaccineren tegen de seizoensgriep en de Mexicaanse griep, en wat daarvoor de redenen waren.

Resultaten De respons onder huisartsen en huisartsen-in-opleiding was respectievelijk 83% en 90%. Van de huisartsen had 63% zich laten vaccineren tegen de seizoensgriep en 85% tegen de Mexicaanse griep, van de huisartsen-in-opleiding was dit respectievelijk 47% en 77%. Zowel huisartsen als huisartsen-in-opleiding noemden het ontbreken van een medische indicatie en de overtuiging door contacten met patiënten voldoende beschermd te zijn het vaakst als reden om zich niet te laten vaccineren. De meest genoemde redenen om zich wél te laten vaccineren waren dat vaccinatie het risico op besmetting van patiënten verkleint en dat vaccinatie de arts zelf tegen griep beschermt.

Conclusie Het percentage huisartsen dat is gevaccineerd tegen de seizoensgriep is sinds 2007 sterk gestegen, en een nog groter percentage heeft zich laten vaccineren tegen de Mexicaanse griep. De meeste huisartsen zijn ervan overtuigd dat vaccinatie het risico op besmetting van patiënten verkleint.

NHG, Postbus 3231, 3502 GE Utrecht: dr. W. Opstelten, M.J.P Ballieux, dr. A.N. Goudswaard, huisartsen. Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, UMC Utrecht: dr. W. Opstelten, dr. G.A. van Essen, huisartsen. RIVM, Bilthoven: dr.ir. M.L. Heijnen, programmacoördinator Nationaal Programma Grieppreventie.

Correspondentie: w.opstelten@nhg.org

Mogelijke belangenverstrengeling: dit onderzoek werd gefinancierd door het RIVM en de SBOH. Ted van Essen is lid van de European Scientific Working group on Influenza (ESWI), een onafhankelijke wetenschappelijke organisatie die in gelijke mate wordt gefinancierd door alle fabrikanten van influenzavaccins en antivirale middelen.

Dit artikel is een bekorte en aangepaste versie van: Opstelten W, Van Essen GA, Heijnen ML, Ballieux MJP, Goudswaard AN. High vaccination rates for seasonal and pandemic (A/H1N1) influenza among healthcare workers in Dutch general practice. Vaccine 2010;28:6164-8. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

H&W 10 10.indb 533 21-09-10 14:36

Wat is bekend?

- In het influenzaseizoen 2007/2008 was iets meer dan eenderde van de praktiserende huisartsen gevaccineerd tegen influenza.
- De meest genoemde reden om zich te laten vaccineren, was vermindering van het risico om zelf ziek te worden.

Wat is nieuw?

- In het influenzaseizoen 2009/2010 was dit percentage bijna verdubbeld: van de praktiserende huisartsen was 63% gevaccineerd tegen seizoensinfluenza en 85% tegen de Mexicaanse griep.
- Van de huisartsen-in-opleiding was 47% gevaccineerd tegen seizoensinfluenza en 77% tegen de Mexicaanse griep.
- De meest genoemde reden om zich te laten vaccineren, was de vermindering van virusoverdracht op kwetsbare patiënten.

ate analyse voor het geval er uit de univariate analyse meerdere determinanten zouden opduiken met een $p < 0,1$. De uitkomst drukten we uit in een relatief risico (RR) voor gevaccineerd zijn en het bijbehorende 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI). We berekenden ook de frequenties (in procenten) van de redenen om zich al dan niet te laten vaccineren. De analyse werd uitgevoerd met SPSS for Windows (versie 17.0).

Resultaten

Respons

Van de 810 vragenlijsten die we aan huisartsen stuurden, kwamen er 670 (83%) ingevuld retour en het responspercentage onder huisartsen-in-opleiding was 90% (269/300). Vergeleken met de groep huisartsen als geheel waren de huisarts-respondenten iets vaker vrouw (47% versus 38%) en iets jonger (gemiddeld 46 jaar versus 48 jaar).[4] Bij de huisartsen-in-opleiding was de verdeling naar geslacht en leeftijd van de respondenten representatief voor de groep als geheel.[5]

Vaccinatiegraad huisartsen

Van de huisartsen had 63% (425/670) zich laten vaccineren tegen de seizoensgriep en 85% (571/670) tegen de Mexicaanse griep. Na uitsluiting van respondenten die een medische reden voor vaccinatie opgaven (n = 84 seizoensgriep en n = 94 Mexicaanse griep), bedroegen deze percentages respectievelijk 58% (341/586) en 83% (477/576). In totaal was 60% (402/670) gevaccineerd tegen beide typen influenza en 11% (75/670) was in het geheel niet gevaccineerd. Bij de huisartsen vonden we geen enkele determinant die statistisch significant samenhing met het gevaccineerd zijn tegen seizoensgriep of Mexicaanse griep (*tabel* 1).

Vaccinatiegraad huisartsen-in-opleiding

Van de huisartsen-in-opleiding had 47% (126/269) zich laten vaccineren tegen de seizoensgriep en 77% (207/269) tegen de Mexicaanse griep. Na uitsluiting van respondenten die een medische reden voor vaccinatie opgaven, bedroegen deze percentages respectievelijk 43% (106/249) en 74% (176/238). Tweeënveertig procent (113/269) was gevaccineerd tegen beide typen influenza en 18% (49/269) was in het geheel niet gevaccineerd. Onder de respondenten waren er 36 die zwanger waren of dat op korte termijn wilden worden. Acht van hen waren gevaccineerd tegen de seizoensgriep en zeven tegen de Mexicaanse griep; geen van allen waren zij gevaccineerd tegen beide typen en 21 waren in het geheel niet gevaccineerd.

Vrouwelijke huisartsen-in-opleiding bleken statistisch significant minder vaak gevaccineerd tegen de seizoensgriep (RR 0,69; 95%-BI 0,52 tot 0,92) en de Mexicaanse griep (RR 0,78; 95%-BI 0,68 tot 0,89) dan hun mannelijke collega's. Vrouwelijke huisartsen zonder (actuele wens tot) zwangerschap daarentegen bleken even vaak gevaccineerd als hun mannelijke collega's.

Personeel huisartsenpraktijk

Van alle responderende huisartsen adviseerde 73% hun personeel de seizoensgriepprik en 91% vaccinatie tegen de Mexicaanse griep. Van het praktijkpersoneel bleek 60% gevaccineerd tegen de seizoensgriep en 76% tegen de Mexicaanse griep.

Redenen om zich al dan niet te laten vaccineren

Zowel huisartsen als huisartsen-in-opleiding noemden het ont-

Tabel 1 Determinanten die zouden kunnen samenhangen met vaccinatie van huisartsen tegen seizoensgriep en Mexicaanse griep*

Huisartskenmerken	Seizoensgriep				Mexicaanse griep			
	aantal†	%	RR‡	(95%-BI)	aantal†	%	RR‡	(95%-BI)
Geslacht								
– vrouw	167/290	57,6%	0,98	(0,85 tot 1,12)	228/281	81,1%	0,96	(0,89 tot 1,04)
– man§	173/293	59,0%	–		245/291	84,2%	–	
Leeftijd								
– < 40 jaar	104/186	55,9%	0,89	(0,75 tot 1,05)	140/177	79,1%	0,95	(0,86 tot 1,05)
– 40-49 jaar	101/179	56,4%	0,90	(0,76 tot 1,06)	156/180	86,7%	1,04	(0,96 tot 1,14)
– > 49 jaar§	114/181	63,0%	–		148/178	83,1%		–
Deeltijdomvang								
– ≤ 0,6 fte	107/193	55,4%	0,93	(0,80 tot 1,08)	160/188	85,1%	1,04	(0,97 tot 1,13)
– > 0,6 fte§	232/389	59,6%	–		312/383	81,5%	–	

* In deze analyses zijn alleen de respondenten opgenomen die geen medische indicatie opgaven voor vaccinatie tegen respectievelijk de seizoensgriep (n = 586) en de Mexicaanse griep (n = 576). Doordat enkele data ontbreken zijn de opgetelde noemers kleiner dan het aantal respondenten.
† Gevaccineerden/aantal huisartsen.
‡ Univariaat.
§ Referentiecategorie.

H&W 10 10.indb 534 21-09-10 14:36

Tabel 2 De belangrijkste redenen om zich niet te laten vaccineren

Reden	Huisartsen					Huisartsen-in-opleiding			
	seizoensgriep (n = 245)			Mexicaanse griep (n = 99)		seizoensgriep (n = 143)		Mexicaanse griep (n = 62)	
	n	%	(2007-2008)	n	%	n	%	n	%
Ik heb geen medische indicatie	140	57%	(52%)	36	36%	56	39%	12	19%
Door de vele contacten met patiënten ben ik al voldoende beschermd	96	39%	(28%)	32	32%	34	24%	12	19%
Ik denk last te zullen krijgen van de bijwerkingen van de vaccinatie	26	11%	(6%)	24	24%	6	4%	11	18%

De respondenten konden meer dan één reden geven. Voor huisartsen zijn bij de redenen voor vaccinatie tegen seizoensgriep de in 2007/2008 geregistreerde percentages toegevoegd.

Tabel 3 De belangrijkste redenen om zich wél te laten vaccineren

Reden	Huisartsen					Huisartsen-in-opleiding			
	seizoensgriep (n = 425)			Mexicaanse griep (n = 571)		seizoensgriep (n = 126)		Mexicaanse griep (n = 207)	
	n	%	(2007-2008)	n	%	n	%	n	%
Door vaccinatie verklein ik de kans om influenza op mijn patiënten over te dragen	349	82%	(36%)	469	82%	112	89%	182	88%
Door vaccinatie loop ik minder risico om ziek te worden	232	55%	(74%)	298	52%	48	38%	60	29%
Ik behoor tot een van de risicogroepen	84	20%	(17%)	94	16%	20	16%	31	15%

De respondenten konden meer dan één reden geven. Voor huisartsen zijn bij de redenen voor vaccinatie tegen seizoensgriep de in 2007/2008 geregistreerde percentages toegevoegd.

breken van een medische indicatie en de overtuiging dat contacten met patiënten voldoende bescherming boden het vaakst als reden om zich niet te laten vaccineren (*tabel* 2). De meest genoemde motieven om zich wel te laten vaccineren waren dat vaccinatie het risico op besmetting van patiënten verkleint en dat vaccinatie de arts zelf tegen griep beschermt (*tabel* 3).

Beschouwing

Uit ons onderzoek blijkt dat veel huisartsen en huisartsen-in-opleiding zich in 2009/2010 hebben laten vaccineren tegen de seizoensgriep (respectievelijk 63% en 47%) en de Mexicaanse griep (respectievelijk 85% en 77%). De vaccinatiegraad tegen Mexicaanse griep is daarmee hoger dan die onder Franse huisartsen (van wie vóór het uitbreken van de pandemie 62% aangaf zich te willen laten vaccineren)[6] en Amerikaanse gezondheidszorgwerkers (voorlopig vastgestelde vaccinatiegraad tegen influenza A/H1N1 37%)[7]. Opvallend is dat het percentage huisartsen dat zich liet vaccineren tegen de seizoensgriep in twee jaar bijna verdubbeld is van 36% in 2007/2008 naar 63% in 2009/2010. Bovendien vond er een opmerkelijke verschuiving plaats in hun motivatie. Was twee jaar geleden het meest genoemde motief nog bescherming van zichzelf, in het afgelopen seizoen noemden de huisartsen bescherming van kwetsbare patiënten het vaakst als drijfveer (*tabel* 3). Deze resultaten zouden erop kunnen wijzen dat huisartsen niet alleen in de zorg voor hun patiënten de NHG-Standaarden goed volgen,[8] maar ook de adviezen voor henzelf en hun medewerkers ter harte nemen. Mogelijk heeft ook de ruime aandacht voor het belang van vaccinatie in diverse publicaties bijgedragen aan de toegenomen vaccinatiegraad onder huisartsen.[9,10] Ook de dringende en herhaalde oproep aan gezondheidszorgwerkers om zich tegen de Mexicaanse griep te vaccineren teneinde de overdracht van het influenzavirus op kwetsbare patiënten te reduceren zal een belangrijke rol hebben gespeeld.[3,11]

De evidence dat het vaccineren van gezondheidszorgwerkers het risico op besmetting van kwetsbare patiënten vermindert, is echter zeer beperkt. Een recent systematisch literatuuroverzicht van vier gerandomiseerde onderzoeken en een cohortonderzoek analyseerde de effecten van vaccinatie van gezondheidszorgwerkers op bewoners van verpleeg- en verzorgingshuizen.[12] Enkele gerandomiseerde onderzoeken lieten een verminderde totale sterfte zien bij zestigplussers, maar de vaccinaties hadden geen effect op specifieke uitkomstmaten zoals laboratoriumbevestigde influenza, pneumonie of sterfte door pneumonie.

De effecten van vaccinatie op virustransmissie zijn ook mathematisch onderzocht. Nederlandse onderzoekers ontwierpen een model voor de verspreiding van het influenzavirus op een verpleeghuisafdeling, rekening houdend met verschillende variabelen zoals aantal bedden, contactpatronen, werkzaamheid van het influenzavaccin en ook het aantal gevaccineerde personeelsleden.[13] Dit model voorspelde een robuust lineair verband tussen het aantal gevaccineerde personeelsleden en het verwachte aantal infecties bij bewoners. In een – naar de opvatting van de onderzoekers – realistisch scenario zou verhoging van de vaccinatiegraad onder het personeel van 0% naar 100% het aantal infecties bij bewoners met ongeveer 60% terugdringen. Overigens merkten de onderzoekers daarbij op dat het aantal infecties afhangt van zoveel kansvariabelen dat het effect van vaccinatie van gezondheidszorgwerkers alleen in zeer grote populaties kan worden vastgesteld. Eerdere klinische onderzoeken hadden volgens hen te weinig power om de effectiviteit überhaupt te kunnen aantonen.

De effectiviteit van het vaccineren van huisartsen is nooit bepaald in een gerandomiseerd onderzoek. Toch lijkt vaccinatie raadzaam. Huisartsen hebben immers vaak contact met zeer kwetsbare patiënten die zelf onvolledig door influenzavaccinatie beschermd worden.[14]

H&W 10 10.indb 535 21-09-10 14:36

Huisartsen kunnen influenza oplopen door beroepsmatige contacten, maar ook thuis besmet worden door leden van hun eigen gezin, vooral als jonge kinderen griep hebben.[15,16] Ons onderzoek laat zien dat de vaccinatiegraad onder huisartsen-in-opleiding lager is dan die onder huisartsen. Dit is te begrijpen, aangezien hun gemiddelde leeftijd lager is dan die van huisartsen en zij er gevoeglijk van uit zullen gaan dat ze voldoende weerstand hebben. Hebben zij echter jonge kinderen, dan zullen zij juist vaker in contact komen met influenza en zo het virus kunnen verspreiden. Huisartsen-in-opleiding met kinderen zouden zich dus juist wel moeten laten vaccineren.[15]

Een veelgenoemd motief voor influenzavaccinatie was de vermindering van het risico op influenza. Dit kan erop wijzen dat huisartsen ook hun eigen ziekteverzuim willen voorkomen. Weliswaar is het effect van vaccinatie op individueel niveau niet zo groot – de griepprik verkort het ziekteverzuim slechts met 0,4[17] tot 2,0[18] dagen, maar het maatschappelijke effect tijdens een griepepidemie kan toch aanzienlijk zijn.

Samengevat: het aantal huisartsen dat is gevaccineerd tegen de seizoensgriep is sterk gestegen sinds 2007, en een nog groter percentage heeft zich laten vaccineren tegen de Mexicaanse griep. Het is de uitdaging om, ook nu de pandemie geluwd is, deze hoge vaccinatiegraad vast te houden.

Dankbetuiging

Wij danken Rutger van Petersen, MSc, voor zijn statistisch advies.

Literatuur

1 Opstelten W, Van Essen GA, Ballieux MJ, Goudswaard AN. Nog weinig huisartsen ingeënt tegen griep. Huisarts Wet 2008;51:610-3.
2 Van Essen GA, Bueving HJ, Voordouw ACG, Berg HF, Van der Laan JR, Van Lidth de Jeude CP, et al. NHG-Standaard Influenza en influenzavaccinatie (eerste herziening). Huisarts Wet 2008;51:4;bijlage:1-2.
3 Nederlands Huisartsen Genootschap. Griepdossier [internet]. Utrecht: NHG, z.j. [laatste update 2010]. http://nhg.artsennet.nl/actueel/Griepdossier.htm, geraadpleegd 2009.
4 Hingstman L, Kenens RJ. Cijfers uit de registratie van huisartsen: Peiling 2009. Utrecht: NIVEL, 2009.
5 Stichting Beroepsopleiding Huisartsen. Persoonlijke mededeling, 01-02-2010.
6 Schwarzinger M, Verger P, Guerville MA, Aubry C, Rolland S, Obadia Y, et al. Positive attitudes of French general practitioners towards A/H1N1 influenza-pandemic vaccination: A missed opportunity to increase vaccination uptakes in the general public? Vaccine 2010;28:2743-8.
7 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim results: Influenza A (H1N1) 2009 monovalent and seasonal influenza vaccination coverage among health-care personnel – United States, August 2009-January 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010;59:357-62.
8 Braspenning JCC, Schellevis FG, Grol RPTM. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: kwaliteit huisartszorg belicht. Utrecht/Nijmegen: NIVEL/Centre for Quality of Care Research (WOK), 2004.
9 De Jong JC. Nieuwe doelgroepen voor influenzavaccinatie; advies van de Gezondheidsraad. Ned Tijdschr Geneeskd 2007;151:2140-2.
10 De Jong JC. Influenzavaccinatie van gezondheidswerkers: Effectieve methode om de gevolgen van influenza bij zorggebruikers te verminderen. Ned Tijdschr Geneeskd 2007;151:2143-6.
11 RIVM. Nieuwe Influenza A (H1N1) [internet]. Bilthoven: RIVM, 2006 [laatste update 02-06-2010]. http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/nieuwe_influenza_A/Nieuwe_Influenza_A_(H1N1).jsp, geraadpleegd 2009.
12 Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. Cochrane Database Syst Rev 2010; Issue 2. Art. No: CD005187.
13 Van den Dool C, Bonten MJ, Hak E, Heijne JC, Wallinga J. The effects of influenza vaccination of health care workers in nursing homes: Insights from a mathematical model. PLoS Med 2008;5:e200.
14 Opstelten W, Rimmelzwaan GF, Van Essen GA, Bijlsma JW. Influenzavaccinatie van patiënten met verminderde afweer: Veilig en effectief. Ned Tijdschr Geneeskd 2009;153:A902.
15 Michiels B, Philips H, Coenen S, Yane F, Steinhauser T, Stuyck S, et al. The effect of giving influenza vaccination to general practitioners: A controlled trial [NCT00221676]. BMC Med 2006;4:17.
16 Fox JP, Cooney MK, Hall CE, Foy HM. Influenzavirus infections in Seattle families, 1975-1979: II Pattern of infection in invaded households and relation of age and prior antibody to occurrence of infection and related illness. Am J Epidemiol 1982;116:228-42.
17 Saxen H, Virtanen M. Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers. Pediatr Infect Dis J 1999;18:779-83.
18 Weingarten S, Staniloff H, Ault M, Miles P, Bamberger M, Meyer RD. Do hospital employees benefit from the influenza vaccine? A placebo-controlled clinical trial. J Gen Intern Med 1988;3:32-7.

H&W 10 10.indb 536 21-09-10 14:36

NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid

Eerste herziening

Lucassen PLBJ, *Albeda* FW, *Van Reisen* MT, *Silvius* AM, *Wensing* C, *Luning-Koster* MN. *Huisarts Wet* 2010:53;(10):537-53.
De standaard en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd en uitgebreid ten opzichte van de vorige versie (NHG-*Standaard Voedselovergevoeligheid bij zuigelingen*, *Huisarts Wet* 1995;38:178-84).

Inleiding

Voedselovergevoeligheid is een overkoepelende term voor ongewenste reproduceerbare reacties op voedsel in een hoeveelheid die getolereerd wordt door 'normale' personen.[1]

De NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid geeft richtlijnen voor de diagnostiek en het beleid bij *allergische* voedselovergevoeligheid (synoniem: voedselallergie) bij kinderen en volwassenen. De handelwijze bij een anafylaxie op voedsel en bij een vermoeden van coeliakie wordt apart besproken. (Zie kader Anafylaxie bij voedselallergie en kader Coeliakie).

Voor diagnostiek en beleid bij *niet-allergische* voedselovergevoeligheid (voorheen: 'voedselintolerantie') worden in deze standaard geen richtlijnen gegeven, maar omdat patiënten regelmatig vragen stellen over lactose-intolerantie en voedseladditieven is enige informatie hierover opgenomen in de paragraaf Achtergronden.

Bij een vermoeden van voedselallergie is een zorgvuldige anamnestische inschatting belangrijk, omdat het ten onrechte stellen van de diagnose voedselallergie nadelige gevolgen kan hebben. Nadelige gevolgen kunnen zijn een stagnerende introductie van bijvoeding bij zuigelingen, slechte groei of ondervoeding, fixatie op voedsel als oorzaak van onschuldige symptomen, sociaal isolement en achterwege blijven van verdere diagnostiek of behandeling in het geval van een andere aandoening.[2] Bij een aanhoudend vermoeden van voedselallergie vindt bevestiging van de diagnose plaats in de tweede lijn.

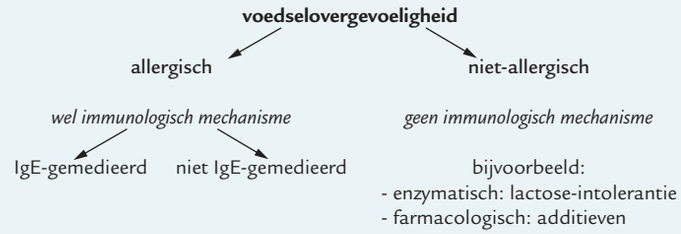
Het gedeelte dat over koemelkallergie gaat, komt in grote lijnen overeen met de *Landelijke standaard voedselallergie bij zuigelingen* van de Jeugdgezondheidszorg.[3] Het gedeelte over coeliakie sluit aan bij de multidisciplinaire *Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis*.[4]

Achtergronden

Nadere indeling en begrippen

De indeling van voedselovergevoeligheid wordt gemaakt op grond van het onderliggende pathofysiologische mechanisme. Zij is weergegeven in *figuur* 1.

Figuur 1 Indeling van voedselovergevoeligheid.



Afgeleid van de consensus over de terminologie van de European Academy of Allergy and Clinical Immunology.[1]

Allergische voedselovergevoeligheid (*voedselallergie*)

Voedselallergie[5] kan immunoglobuline-E-(IgE-)gemedieerd en niet-IgE-gemedieerd zijn.

Een *IgE-gemedieerde* voedselallergie kan pas ontstaan na *sensibilisatie*.[6] Sensibilisatie is het gevoelig worden van het lichaam voor lichaamsvreemde eiwitten na contact met het allergeen. Vaak is er sprake van een verhoging van specifiek IgE (sIgE) in het bloed of van kwaddelvorming bij een huidtest. Sensibilisatie betekent niet dat er altijd een allergische reactie ontstaat na inname van het allergeen. Asymptomatische sensibilisatie komt namelijk regelmatig voor.

Bij *niet-IgE-gemedieerde* voedselallergie[7] treedt een allergische reactie op na inname van een voedselallergeen, zonder dat sensibilisatie aantoonbaar is. Een voorbeeld daarvan is de cellulaire reactie die leidt tot een intestinale ontsteking, zoals bij coeliakie (zie kader) of eosinofiele oesofagitis.[8] Deze diagnoses worden gesteld door middel van biopsieën uit het maag-darmkanaal. Een allergie voor koemelk, ei, pinda en andere voedselallergenen kan zowel IgE- als niet-IgE-gemedieerd zijn.[9] Bij beide vormen van voedselallergie kunnen na inname van het allergeen symptomen van de huid, het maag-darmstelsel, de luchtwegen en/of het hart- en vaatstelsel ontstaan.

Niet-allergische voedselovergevoeligheid (*voorheen: voedselintolerantie*)

Niet-allergische voedselovergevoeligheid is een ongewenste en reproduceerbare niet-immuungemedieerde reactie op voedsel in hoeveelheden die wel getolereerd worden door anderen.

Het meest voorkomend is een *lactose-intolerantie* als gevolg van een lactasedeficiëntie.[10] Kenmerkende klachten zijn buikkrampen, diarree en flatulentie na inname van melk. Lactasedeficiëntie is normaal bij prematuren en bij de meeste niet-kaukasische volwassenen. Een congenitale lactasedeficiëntie is bij aterme zuigelingen uitermate zeldzaam. Een tijdelijke lactasedeficiëntie kan ontstaan na beschadiging van het dun-

Belangrijkste wijzigingen

- De standaard geeft met name richtlijnen voor zuigelingen, maar ook voor oudere kinderen en volwassenen.
- Naast koemelkallergie besteedt de standaard ook aandacht aan allergie voor andere allergenen zoals ei, pinda en noten, en aan het oraal allergiesyndroom.
- In de standaard zijn aparte kaders opgenomen met de handelwijze bij anafylaxie en bij een vermoeden van coeliakie.

Kernboodschappen

- Tien procent van de bevolking rapporteert een voedselovergevoeligheid. Bij maximaal 4% is daadwerkelijk sprake van een voedselallergie.
- Een vermoeden van voedselallergie bij zuigelingen is meestal niet terecht.
- Bloedonderzoek heeft geen plaats in de diagnostiek van voedselovergevoeligheid, behalve bij een vermoeden van coeliakie.
- Een open eliminatie-provocatie kan gebruikt worden om voedselallergie onwaarschijnlijk te maken.
- Een zekere diagnose voedselallergie is alleen te stellen met een dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie. Dit kan vooralsnog alleen in de tweede lijn.
- Onterecht voorgeschreven eliminatiedieten kunnen nadelige effecten hebben, zoals een stagnerende introductie van bijvoeding en fixatie op voedsel als oorzaak van onschuldige symptomen.
- Na vier maanden kan bij de zuigeling vaste voeding geïntroduceerd worden zonder dat de kans op een allergie toeneemt.

H&W 10 10.indb 537 21-09-10 14:36

nedarmslijmvlies, meestal ten gevolge van een banale gastro-enteritis.
Kleurstoffen en conserveermiddelen worden soms aangewezen als vermoedelijke oorzaak van druk gedrag bij kinderen. Het advies om het gebruik van kleurstoffen en conserveermiddelen te vermijden met als doel druk gedrag te verminderen is echter onvoldoende onderbouwd. De invloed van suiker op hyperactief gedrag is niet aangetoond.[11]

Epidemiologie

Het vermoeden van voedselovergevoeligheid komt veel vaker voor dan een aangetoonde voedselallergie. Meer dan 10% van de bevolking denkt een voedselovergevoeligheid te hebben. Er worden vaak diëten toegepast zonder dat goed beoordeeld is of de klachten wel aan een allergie te wijten zijn.[12] Het is onbekend hoe vaak een huisarts geconsulteerd wordt voor voedselovergevoeligheid.
De prevalentie van aangetoonde voedselallergie bij kinderen[13] en volwassenen[14] wordt geschat op 1 tot 4%. Er zijn aanwijzingen dat het aantal mensen dat gesensibiliseerd is voor voedselallergenen tweemaal zo hoog is; de helft van die mensen heeft dus geen klachten.[6] De betrokken voedselallergenen zijn meestal koemelk, ei, vis, schaal- en schelpdieren, pinda, noten, soja of tarwe.
Allergische voedselovergevoeligheid bij zuigelingen is vrijwel altijd een *koemelkallergie*, die vaak al in de eerste levensmaanden tot uiting komt. De prevalentie wordt geschat op 1 tot 3% en neemt tot de peuterjaren sterk af.[15] Een soja-allergie komt voor bij maximaal 14% van de zuigelingen met een koemelkallergie[16] en wordt minder vaak beschreven als alleenstaande allergie. Na de introductie van bijvoeding ziet men vooral allergieën voor *ei*[17] en *pinda*.[18] *Notenallergie* komt minder vaak voor dan pinda-allergie, maar kan ernstig verlopen.[19]
Kruisovergevoeligheid voor fruit of groente komt voor bij oudere kinderen en volwassenen. Hierbij ontwikkelen patiënten allergische symptomen voor voedingsmiddelen met eiwitten die lijken op het (inhalatie) allergeen waarvoor ze gesensibiliseerd zijn. Het meest bekend is de kruisovergevoeligheid voor pollen (zoals berk), pit- en steenvruchten (zoals appel en perzik) of noten (zoals hazelnoot en walnoot). Het cluster van symptomen dat hierbij optreedt, wordt meestal beschreven als het *oraal allergiesyndroom*: bij inname van het allergeen ontstaat een branderig, jeukend gevoel op de lippen, mondholte of keel. Soms gaat het gepaard met een onschuldig lokaal angio-oedeem, zonder verschijnselen van larynxoedeem.[20]

Natuurlijk beloop en prognose

Bijna alle kinderen met *koemelk- en ei-allergie* ontwikkelen in de loop van enkele jaren tolerantie.[21] *Pinda- en notenallergie* blijft meestal levenslang bestaan, hoewel de ontwikkeling van tolerantie bij respectievelijk 20 en 10% beschreven wordt. [22] Het is niet waarschijnlijk dat en eczeem[23] en astma[24] het gevolg zijn van voedselallergie. Waarschijnlijk zijn het uitingen van de onderliggende atopie (zie kader).

Inbreng van de patiënt

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk zijn beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkafspraken waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

Atopie

Atopie betekent dat iemand allergisch is of een aanleg heeft om allergisch te worden bij normale blootstelling aan een allergeen. In de praktijk betekent dit dat iemand gesensibiliseerd is voor inhalatie- en/of voedselallergenen en/of een positieve familieanamnese voor allergie heeft. De aandoeningen die bij atopie passen, zijn allergische rinitis, astma, constitutioneel eczeem en voedselallergie.

Diagnostische tests bij voedselallergie

De *dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie* geldt als gouden standaard bij een vermoeden van voedselallergie.[25] Hierbij wordt de reactie op een verdacht allergeen, verstopt in voeding die de patiënt wel kan verdragen (verum), vergeleken met de reactie op dezelfde voeding zonder het allergeen (placebo). Dit onderzoek vindt plaats tijdens twee dagopnames in het ziekenhuis. Een eerder doorgemaakte anafylaxie is geen contra-indicatie.[26] Momenteel wordt, op advies van de Gezondheidsraad, bestudeerd onder welke voorwaarden en op welke manier deze vorm van diagnostiek in de eerste lijn zou kunnen worden uitgevoerd voor koemelkallergie.
Een makkelijker uitvoerbaar en goedkoper alternatief is de *open eliminatie-provocatie*. Zowel de patiënt en/of diens ouder als de behandelaar weten welk voedingsmiddel in welke hoeveelheid wordt gegeven. De beoordeling wordt echter bemoeilijkt door het subjectieve karakter van veel symptomen (zoals misselijkheid, jeuk en buikpijn) en vooringenomenheid over de uitslag. Een groot nadeel van de open eliminatie-provocatie bij een vermoeden van koemelkallergie is dat de helft van de positieve uitslagen fout-positief is. Daarom is een eliminatie-provocatie met name geschikt om voedselallergie uit te sluiten, niet om deze met zekerheid aan te tonen.[27]
Een *sIgE-bepaling* (voorheen RAST), waarbij specifieke antistoffen tegen een voedselbestanddeel worden bepaald, zegt iets over aanwezigheid en mate van sensibilisatie. De gebruikte drempelwaarden zijn bepaald in de tweede en derde lijn, en zijn daardoor ongeschikt om de voorspellingen te doen voor patiënten in de huisartsenpraktijk. Daarnaast kan een verhoogd sIgE worden aangetoond terwijl de patiënt geen klachten heeft bij blootstelling aan het specifieke allergeen (asymptomatische sensibilisatie). Ook is het mogelijk allergisch te zijn zonder dat een verhoogd sIgE aantoonbaar is in het bloed, bijvoorbeeld omdat de test het sIgE niet weet aan te tonen (fout-negatief) of omdat er sprake is van een *niet-IgE-gemedieerde allergie*.[9,28]
Huidpriktests geven informatie over de aanwezigheid en mate van sensibilisatie. De huidpriktest heeft echter voor de diagnostiek van voedselallergie in de huisartsenpraktijk dezelfde beperkte waarde als de sIgE-bepaling. De uitvoering vergt bovendien specifieke deskundigheid en ervaring.

H&W 10 10.indb 538 21-09-10 14:36

Het bewaren van de reagentia geeft problemen omdat zij beperkt houdbaar zijn en de aandoening weinig voorkomt.[29]
Huidplakproeven voor de diagnostiek van voedselallergie worden alleen gebruikt in wetenschappelijk onderzoek of in specialistische centra en hebben daarom geen plaats in de huisartsenpraktijk.[30]

Richtlijnen diagnostiek

Symptomatologie

Een voedselallergie geeft meestal *aansluitend aan de voeding* een combinatie van telkens *dezelfde symptomen* uit *verschillende orgaansystemen*: de huid (urticaria, jeukende rash, angio-oedeem), het maag-darmstelsel (jeuk en zwelling in de mond-keelholte, acuut braken, buikpijn of diarree), en/of de luchtwegen (rinitis, hoesten, stridor of piepen), en/of de bloedsomloop (tachycardie, hypotensie of collaps). Met name bij kinderen worden ook zeldzamere vertraagde (6-48 uur na inname) reacties beschreven van de huid (therapieresistent eczeem) en het maag-darmstelsel.[31] De reactie treedt op boven een drempeldosis, die verschilt per individu.
Er is echter geen enkel symptoom dat specifiek is voor het bestaan van een voedselallergie. Als verklaring voor de klachten worden daarom eerst andere oorzaken voor een ongewenste reactie op voedsel overwogen, zoals bacteriële contaminatie ('voedselvergiftiging'), psychosomatische reacties (zoals aversie) of voedingsfouten (zie *tabel* 1). Milde vormen van eczeem worden niet veroorzaakt door een voedselallergie. Bij *ernstig* eczeem dat onvoldoende reageert op een *adequate behandeling* kan voedselallergie een in stand houdende factor zijn.[23] Huilen en prikkelbaar gedrag als enige klacht worden vrijwel nooit veroorzaakt door voedselallergie.[32]

Anamnese

Bij een vermoeden van voedselallergie informeert de huisarts naar de achterliggende ideeën en verwachtingen van de patiënt (of verzorger) en gaat na wat zij zelf reeds hebben ondernomen. Indien zij het verdachte voedingsmiddel geëlimineerd hebben uit de voeding, beoordeelt de huisarts bij twijfel aan de volledigheid van de eliminatie met behulp van een voedingsdagboek en/of diëtist of het verdachte voedingsmiddel inderdaad volkomen gemeden wordt. Is dat niet het geval en heeft de patiënt na onbewuste inname geen klachten, dan is er geen voedselallergie.
De huisarts vraagt expliciet naar de volgende punten.

- Wat zijn de symptomen en hoe lang na de voeding treden ze op?[33]
- Treden de klachten ook op zonder blootstelling aan het verdachte voedingsmiddel? (Zo ja, dan is een voedselallergie minder waarschijnlijk.)
- Wanneer het verdachte voedingsmiddel reeds volledig vermeden wordt: blijven de klachten bestaan of keren ze weer terug?
- Komt er bij de patiënt of eerstegraads familieleden atopie voor (voedselallergie, constitutioneel eczeem, allergische rinoconjunctivitis of allergisch astma)?[34] Vraag nauwkeurig uit hoe de diagnose is gesteld.

Laat in geval van een onduidelijke anamnese de patiënt een diagnostisch voedingsdagboek bijhouden (zie NHG-*Patiëntenbrief Voedingsdagboek*, http://www.nhg.org, rubriek Patiëntenvoorlichting).

Lichamelijk onderzoek

Voor het vaststellen van voedselallergie heeft het lichamelijk onderzoek weinig betekenis. Het dient vooral ter uitsluiting van andere pathologie. De huisarts objectiveert de gerapporteerde symptomen en verricht het daarbij passende lichamelijk onderzoek. Vanwege de veelheid aan ingangsklachten wordt daarop hier niet verder ingegaan.
Beoordeel bij kinderen met langdurige gastro-intestinale klachten aan de hand van het groeidiagram (op te vragen bij de Jeugdgezondheidszorg) of er sprake is van een afbuigende groeicurve.

Aanvullend onderzoek

Een *sIgE-bepaling* of een 'screeningtest voor voedselallergenen' (een IgE-bepaling voor een mix van voedingsbestanddelen) wordt afgeraden.[28] Bij een positief sIgE voor een of meer voedingsmiddelen is nog niet bewezen dat er een verband bestaat met de symptomen. Anderzijds kan men aan een voedselallergie lijden zonder aantoonbare sensibilisatie.

Evaluatie

Er is sprake van een *vermoeden van een voedselallergie* indien twee of meer van de volgende criteria van toepassing zijn:[3]

- er is een duidelijk en herhaald verband in de tijd tussen de voedselinname en het optreden van steeds dezelfde symptomen;
- de symptomen betreffen twee of meer verschillende orgaansystemen (maag-darm, huid, luchtwegen);
- ondanks adequate maatregelen blijven de klachten onveranderd bestaan;
- er is een positieve familieanamnese voor atopische aandoeningen.

Als de vermoedelijke voedselallergie *koemelk* betreft, verricht de huisarts bij kinderen jonger dan 1 jaar een open eliminatie-provocatie (zie *Protocol Eliminatie-provocatie* op http://www.nhg.org, rubriek NHG-Standaarden). Bij een negatieve uitkomst is een koemelkallergie zeer onwaarschijnlijk. Bij een positieve uitkomst is de kans 50% dat de patiënt daadwerkelijk een koemelkallergie heeft.
In geval van *andere allergenen* verricht de huisarts geen open eliminatie-provocatie. Naar provocaties met ei, pinda, noten en andere allergenen is te weinig onderzoek verricht om veilige toepassing in de eerste lijn te kunnen garanderen. Daarnaast blijft een allergie voor pinda, noten en andere allergenen vaak levenslang bestaan. Daar-

Tabel 1 Symptomen en differentiaaldiagnose bij kinderen

Symptomen passend bij allergie	Meest voorkomende (niet-allergische) oorzaken
Huid	
– urticaria of rash	meestal idiopatisch, infectie (meestal viraal), contacturticaria, aspecifieke oorzaken zoals koude, warmte, zon of druk (zie NHG-Farmacotherapeutische richtlijnen Urticaria en Contacteczeem);
– eczeem	milde vormen van constitutioneel eczeem (zie NHG-Standaard Constitutioneel eczeem), seborroïsch eczeem
Luchtwegen	
– verstopte of loopneus	meestal van virale origine (zie NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis)
– volzitten of piepen	meestal virale bovenste luchtweginfecties (zie NHG-Standaard Astma bij kinderen)
Maag-darmstelsel	
– braken	regurgitatie, aversie, voedingsfouten (te veel of te snel voeden, verkeerde samenstelling van de voeding), infecties, gastro-oesofageale reflux, pylorusstenose
– diarree	gastro-enteritis of andere infecties, peuterdiarree, voedingsfouten (zie braken)
Excessief huilen	te veel prikkels, geen ritme, obstipatie, factoren in de ouder-kindinteractie

Voor farmacotherapeutische richtlijnen en standaarden, zie http://www.nhg.org.

H&W 10 10.indb 539 21-09-10 14:36

Coeliakie

Achtergronden

Coeliakie is een T-celgemedieerde allergie voor gluten.[45] De prevalentie wordt geschat op 0,5% bij kinderen en 0,4% bij volwassenen. Familieleden van coeliakiepatiënten hebben een grotere kans op de aandoening.[46] Coeliakie kan bij jonge kinderen darmklachten en/of een groeiachterstand veroorzaken. Bij volwassenen kunnen onverklaarde malaise en/of atypische buikklachten op coeliakie wijzen. Bij de meerderheid van kinderen en volwassenen is het klinische beeld niet specifiek en soms afwezig. Onverklaarde anemie kan een aanwijzing voor coeliakie zijn. Een normaal gewicht, overgewicht en obstipatie (intermitterend met diarree) sluiten de diagnose niet uit.[47]

Over het natuurlijke beloop van *coeliakie* is weinig bekend. De behandeling, het volgen van een glutenvrij dieet, is ingrijpend. Het is niet duidelijk in hoeverre de behandeling, met name van een symptoomloze coeliakie, beschermt tegen latere gevolgen.[48] Daarom is screening door de huisarts niet aangewezen en richt de diagnostiek zich op patiënten met hinderlijke klachten.

Diagnostiek

De huisarts vraagt *bloedonderzoek* naar coeliakie aan bij patiënten met *onverklaarde*:
- chronische intestinale klachten, of
- gewichtverlies (of bij kinderen groeivertraging), of
- anemie (zie NHG-Standaard Anemie).

Het bloedonderzoek bij verdenking op coeliakie bestaat uit een bepaling van IgA-weefseltransglutaminaseantistoffen (tTGA).[49] De patiënt moet in de weken voorafgaand aan het bloedonderzoek dagelijks minstens twee glutenbevattende maaltijden hebben genuttigd. Bij een glutenarm dieet kan de serologie fout-negatief zijn. Indien de tTGA-uitslag negatief is, vraagt de huisarts een totaal-IgA-bepaling aan. Bij een positieve of dubieuze tTGA-uitslag vraagt de huisarts vervolgens IgA-endomysiumantistoffen (EMA) aan. Vaak worden tTGA en totaal IgA of EMA al opeenvolgend als 'coeliakieserologie' door het laboratorium bepaald. De serologie bij kinderen jonger dan 2 jaar kan fout-negatief zijn. De precieze kans hierop is niet te geven, maar is waarschijnlijk klein.

In geval van een verhoogd tTGA is de kans ongeveer 60% dat de klachten worden veroorzaakt door coeliakie. Een aanvullend positief EMA maakt de kans op een fout-positieve uitslag zeer klein. In geval van een *positieve coeliakieserologie* vindt ter bevestiging van de diagnose verwijzing plaats naar een (kinder)maag-darm-leverarts, bij voorkeur met belangstelling voor coeliakie.

Bij een *negatieve coeliakieserologie* kan de diagnose coeliakie verworpen worden, maar verwijzing is toch aangewezen wanneer er klinische aanwijzingen zijn voor coeliakie en de patiënt:
- een IgA-deficiëntie heeft;
- familielid is van een coeliakiepatiënt;
- jonger is dan 2 jaar.

De patiënt en/of diens verzorgers krijgen het advies in afwachting van de bevestiging van de diagnose de inname van glutenbevattende voeding *niet* te verminderen, omdat dit bij de dunnedarmscopie met biopsie een fout-negatieve uitslag kan veroorzaken.[50]

Behandeling

De behandeling wordt geïnitieerd door de (kinder)maag-darm-leverarts en bestaat meestal uit eliminatie van tarwe, rogge, gerst, spelt en kamut uit het dieet onder begeleiding van een deskundige diëtist, het attenderen op de patiëntenvereniging (Nederlandse Coeliakie Vereniging) en een jaarlijks bloedonderzoek.

De controles vinden in principe plaats bij de kinderarts of maag-darm-leverarts. Het advies voor volwassen coeliakiepatiënten die niet gecontroleerd willen worden in de tweede lijn of die geen glutenvrij dieet willen gebruiken, is een jaarlijkse controle van gewicht, Hb, ferritine, foliumzuur, vitamine B_{12}, calcium, albumine, alkalische fosfatase, TSH en tTGA. De huisarts laat bij aanhoudende klachten of tekenen van progressieve malabsorptie door een goed geïnformeerde diëtiste nagaan of het gluten volledig uit het dieet geëlimineerd is, of adviseert in geval van het ontbreken van een dieet dit weer te hervatten.[51] Bij aanhoudende klachten of groeiachterstand ondanks adequate dieetmaatregelen verwijst u opnieuw naar de maag-darm-leverarts.

om is het zinvol een vermoeden te laten bevestigen in de tweede lijn met behulp van een dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie, zodat er duidelijkheid is over de noodzaak tot mijden van het allergeen (zie Verwijzing).

Als de patiënt uitsluitend klachten heeft van een branderig, jeukend gevoel op de lippen, in de mondholte of in de keel na inname van telkens dezelfde vruchten, groente of noten stelt de huisarts de diagnose *oraal allergiesyndroom*.

Bij een voorgeschiedenis van anafylaxie verwijst de huisarts voor verdere diagnostiek naar de tweede lijn.

Richtlijnen beleid

Voorlichting

Leg bij een *negatieve eliminatie-provocatie voor koemelk* aan de ouders uit dat het kind koemelk verdraagt. De moeder hoeft bij borstvoeding geen dieetmaatregelen te nemen en hypoallergene kunstvoeding is niet nodig. Bied een controleafspraak aan om de herintroductie te begeleiden.

Leg bij een *positieve eliminatie-provocatie voor koemelk* uit dat er slechts in de helft van de gevallen een werkelijke allergie is. Koemelkallergie bij kinderen gaat meestal over voor de peuterleeftijd. Een dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie in de tweede lijn kan meer zekerheid over de diagnose verschaffen, maar is tijdrovend en niet overal te realiseren. Daarom kiest de huisarts, rekening houdend met het natuurlijke beloop, voor de volgende praktische aanpak. Adviseer bij een kind jonger dan 1 jaar met een positieve open eliminatie-provocatie voor koemelk het verdachte voedingsmiddel tijdelijk uit het dieet te elimineren. Zie voor de uitvoering onder Niet-medicamenteuze adviezen.

Bij patiënten met het *oraal allergiesyndroom* legt de huisarts uit dat mond-keelklachten, indien er geen andere klachten zijn, als onschuldig kunnen worden beschouwd. Het mijden van voedingsmiddelen die klachten veroorzaken is niet nodig. Bewerking (meestal verhitting) van fruit en groente kan de allergene werking laten verdwijnen.

In aansluiting op de gegeven mondelinge voorlichting kunt u de patiënt de NHG-Patiëntenbrieven over voedselovergevoeligheid meegeven. Deze brieven zijn gebaseerd op de NHG-Standaard en bevatten informatie over voedselovergevoeligheid en de behandeling ervan.

(Zie http://www.nhg.org, rubriek Patiëntenvoorlichting.)

Niet-medicamenteuze adviezen

Bij kinderen met *koemelkallergie die uitsluitend borstvoeding krijgen*, volgt de moeder een dieet waaruit koemelk en producten waarin dit is verwerkt zijn geëlimineerd. Bij langdurige eliminatie van koemelk bestaat bij de moeder een kans op deficiënties van onder andere vitamine B_2 en calcium. Verwijzing naar een diëtist is wenselijk voor het behoud van een volwaardige voeding en de zekerheid van vermijding van het allergeen. Ook kan worden gekozen voor voedingssupplementen.

H&W 10 10.indb 540 21-09-10 14:36

Anafylaxie bij voedselallergie

Anafylaxie is waarschijnlijk bij verschijnselen van:
- de luchtwegen (stridor, piepen of dyspneu) en/of
- de bloedsomloop (hypotensie en tachycardie of collaps);

die optreden binnen minuten tot uren na inname van het allergeen.

Een gegeneraliseerde huidreactie, angio-oedeem en/of heftig braken of diarree kunnen eerste of bijkomende verschijnselen zijn. Binnen minuten tot uren na herstel van de eerste reactie kan opnieuw een anafylaxie ontstaan (bifasische reactie). Er is geen consensus over de gewenste observatieduur na herstel van een anafylaxie. Adviezen variëren van 4 tot 24 uur.
Risicofactoren voor een levensbedreigende anafylaxie bij voedselallergie kunnen zijn: astma, adolescentie of jongvolwassen leeftijd, een eerder doorgemaakte heftige reactie op het betreffende voedingsmiddel of een reactie op sporen van het betreffende voedingsmiddel.[52]

Handelen bij anafylaxie[53]
- Geef altijd onmiddellijk *epinefrine* (= adrenaline) 0,3-0,5 mg (kinderen 0,01 mg/kg, maximaal 0,3 mg) intramusculair in de buitenzijde van het dijbeen. Herhaal de toediening van epinefrine bij onvoldoende effect, verergering van de klachten of hypotensie na 5 tot 15 minuten. Let op: de werkingsduur van epinefrine is vaak korter dan de duur van de anafylaxie.
- Geef bij bronchospasme of dyspneu *salbutamol* dosisaerosol per inhalatiekamer (100 microg per keer verstuiven; 5 maal inademen; procedure 4-10 keer herhalen; bij kinderen tot 8 puffjes).
- Dien zo mogelijk 10 l *zuurstof* per minuut toe via een non-rebreathing masker.
- Geef *clemastine* 2 mg intramusculair of langzaam intraveneus (kinderen 0,025 mg/kg intramusculair). Antihistaminica hebben met name effect op huid en slijmvliezen.
- Geef *dexamethason* 5 mg intramusculair of langzaam intraveneus (kinderen 0,15 mg/kg). Corticosteroïden werken pas na enige uren en spelen daarom geen rol bij herstel van de circulatie op korte termijn.
- Verwijs per ambulance naar het ziekenhuis.
- Tot aankomst van de ambulance:
  - laat bij hypotensie de patiënt liggen met de benen omhoog;
  - breng zo mogelijk een waaknaald in.

Alleen na een doorgemaakte anafylaxie schrijft u een epinefrine auto-injector voor. Geef een duidelijke instructie voor het gebruik. De patiënt mag geen bètablokker gebruiken omdat dit de werking van epinefrine teniet kan doen. Laat de auto-injector regelmatig controleren op houdbaarheid. Zorg dat de patiënt een extra exemplaar heeft voor het herhalen van de toediening in het geval van een langdurige of bifasische anafylaxie.

Wanneer de klachten pas ontstonden tijdens het afbouwen van de borstvoeding en de introductie van kunstvoeding hoeft de moeder geen dieet te volgen. De dosis koemelkeiwit in borstvoeding is gering en overschrijdt in deze gevallen meestal niet de drempeldosis die nodig is om klachten te veroorzaken.
Bij kinderen jonger dan 1 jaar met *koemelkallergie die kunstvoeding krijgen*, wordt de standaard kunstvoeding vervangen door hypoallergene voeding op basis van sterk (intensief) gehydrolyseerd wei-eiwit, bijvoorbeeld Frisopep® of Nutrilon Pepti®.[35] Als alternatief kan gekozen worden voor voeding op basis van sterk gehydrolyseerd caseïne-eiwit, bijvoorbeeld Friso Allergy care® of Nutramigen®. Een kunstvoeding op basis van soja wordt afgeraden in verband met een kleine kans dat het kind ook hier allergisch op reageert. In verband met een grote kans op het snel ontstaan van tolerantie vindt herintroductie van koemelk binnen enkele maanden plaats, bijvoorbeeld op de leeftijd van 9 en 12 maanden.
Bij influenzavaccinatie wordt in geval eiallergie geadviseerd te overleggen met het RIVM of de GGD.[36] Zij beschikken over de actuele informatie van de allergeniciteit van het vaccin. In principe moet bij *anafylaxie door ei in de voorgeschiedenis* van de vaccinatie worden afgezien, of deze moet in het ziekenhuis plaatsvinden. Bij andere klachten van eiallergie moet de patiënt na vaccinatie gedurende een half uur geobserveerd worden.

Medicamenteuze therapie

Preventieve medicamenteuze therapie met bijvoorbeeld cromoglicinezuur of orale antihistaminica is onvoldoende effectief om eliminatie van het allergeen uit de voeding overbodig te maken.[37] Ook orale immunotherapie met voedselallergenen is niet zinvol. De werkzaamheid en veiligheid zijn niet voldoende aangetoond.[38]
Voor de behandeling van urticaria wordt verwezen naar de Farmacotherapeutische richtlijn Urticaria.
Voor de behandeling van eczeem wordt verwezen naar de NHG-Standaard Constitutioneel eczeem.
Voor de behandeling van astma wordt verwezen naar de NHG-Standaarden Astma bij kinderen en Astma bij volwassenen.

Controles

In geval van *koemelkallergie bij zuigelingen* spreekt de huisarts frequente controles af, bijvoorbeeld op de leeftijd van 9 en van 12 maanden. Bespreek of er accidentele inname van een zuivelproduct is geweest en wat de reactie daarop was. Bespreek, als er een periode van volledige eliminatie is geweest, of de klachten zijn verdwenen dan wel zijn teruggekeerd. Indien er geen recente acute allergische klachten op koemelk zijn geweest, vindt herintroductie plaats volgens het provocatieschema (zie *protocol Eliminatie-provocatie* op http://www.nhg.org, rubriek NHG-Standaard). Een provocatie voor koemelk die op de leeftijd van 9 maanden positief is, wordt herhaald op de leeftijd van 12 maanden. In de tussentijd wordt het eliminatiedieet gecontinueerd. De huisarts verwijst in geval van een positieve uitslag op of na de leeftijd van 1 jaar voor een dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie[2] om de diagnose koemelkallergie te laten bevestigen.
Ook bij *afwezigheid van voedselallergie* biedt de huisarts een controleafspraak na vier weken aan, om na te gaan of de herintroductie van voedsel geslaagd is.[39]

Consultatie/verwijzing

De huisarts maakt waar mogelijk afspraken met diëtisten, jeugdartsen, verloskundigen en specialisten over het beleid bij voedselovergevoeligheid. Ook jeugdartsen kunnen een open eliminatie-provocatie doen en begeleiding bieden bij de herintroductie van koemelk. Het is van belang dat de voorlichting over voeding en voedselovergevoeligheid op elkaar worden afgestemd. Een goede onderlinge berichtgeving is hierbij noodzakelijk.
Indicaties voor verwijzing naar een diëtist zijn:
- voorlichting over de te elimineren voeding en hoe dit praktisch uit te voeren;
- twijfel over de volledigheid van eliminatie van een voedingsmiddel (bijvoorbeeld ter ondersteuning van de voedingsanamnese of bij het persisteren van klachten tijdens een dieet);
- twijfel of het gevolgde dieet nog in een volwaardige voeding resulteert (bijvoorbeeld wanneer de moeder ter behandeling van haar zogende kind langer dan 1 maand een eliminatiedieet volgt of wanneer een eliminatiedieet wordt gevolgd

H&W 10 10.indb 541 21-09-10 14:36

waaruit meerdere voedingsmiddelen zijn geëlimineerd).

Indicaties voor verwijzing naar een kinderarts of internist, bij voorkeur met kennis van allergologie, zijn:
– bevestiging van de diagnose koemelkallergie in geval van een positieve uitslag op de open provocatie op of na de leeftijd van 12 maanden;
– bevestiging van een voedselallergie voor andere allergenen;
– aanhoudende klachten of groeiachterstand ondanks adequate dieetmaatregelen bij reeds gediagnosticeerde voedselallergie;
– ernstige reacties op voeding.

Preventie

Een preventief effect van borstvoeding op het krijgen van voedselovergevoeligheid is onvoldoende aangetoond.[40] Andere maatregelen ter preventie van voedselallergie of andere atopische aandoeningen, zoals een eliminatiedieet tijdens het laatste trimester van de zwangerschap of tijdens de lactatie, het geven van hypoallergene kunstvoeding[41] of het toevoegen van probiotica aan de voeding,[42] zijn niet effectief en worden dus niet geadviseerd. Roken speelt geen rol bij het ontstaan van voedselallergie.[43]
Bijvoeding kan na de leeftijd van 4 maanden gegeven worden. Uitstel heeft geen preventief effect op het ontstaan van atopie. Adviseer ouders die een kind met een voedselallergie hebben en bang zijn dat een volgend kind dit ook zal krijgen, nieuwe voedingsmiddelen toch te introduceren omdat de kans op ernstige reacties zeer klein is.[44]

Totstandkoming

Nadat werd besloten te beginnen met de herziening van de NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid bij zuigelingen startte in december 2008 een werkgroep Voedselovergevoeligheid. Deze werkgroep heeft een conceptversie gemaakt. De werkgroep bestond uit de volgende leden: F.W. Albeda, huisarts te Badhoevedorp; dr. P.L.B.J. Lucassen, huisarts te Bakel en senior onderzoeker aan de afdeling Eerstelijnsgeneeskunde van het UMC St Radboud Nijmegen; M.T. van Reisen, huisarts te Nuth, A.M. Silvius, huisarts te Leiden en werkzaam bij de afdeling Public Health en Eerstelijns Geneeskunde van het LUMC; C. Wensing, tot 1 juli 2009 werkzaam als arts M&G in huisartsenpraktijk Chaam en tot 1 januari 2010 werkzaam als docent/coördinator aan Huisartsopleiding Utrecht. M.N. Luning-Koster begeleidde de werkgroep tot juni 2010. F.S. Boukes was betrokken als senior wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap van het NHG. M.M. Verduijn, apotheker en senior wetenschappelijk medewerker van deze afdeling, beoordeelde de medicamenteuze adviezen. F. Jonkers was betrokken als wetenschappelijk medewerker van de afdeling Implementatie. Door de werkgroepleden werd geen belangenverstrengeling gemeld. Meer details hierover zijn te vinden in de webversie van de standaard op http://www.nhg.org.
In april 2010 werd de ontwerpstandaard voor commentaar naar vijftig willekeurig uit het NHG-ledenbestand gekozen huisartsen gestuurd. Twaalf commentaarformulieren werden retour ontvangen. Daarnaast is op 12 april 2010 de ontwerpstandaard besproken in een focusgroep met twaalf huisartsen, geleid door S.S.L. Mol van de afdeling Implementatie. Tevens werd commentaar ontvangen van een aantal referenten, te weten: dr. C.M.F. Kneepkens, kinderarts MDL, dr. B.J. Vlieg-Boerstra, diëtist, dr. P.L.P. Brand, kinderarts, dr. M.O. Hoekstra, kinderarts, drs. G.N. van der Meulen, kinderarts en allergoloog. Commentaren werden ook ontvangen van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, sectie Kinderallergologie, van dr. G. Wanten, MDL-arts UMC St Radboud namens de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen, en van Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland, de VoedselOvergevoeligheid Overleggroep Diëtisten Academische Ziekenhuizen, het diëtistennetwerk Diëtisten en VoedselOvergevoeligheid en de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen. Naamsvermelding als referent betekent overigens niet dat een referent de standaard inhoudelijk op ieder detail onderschrijft. Tijdens de commentaarronde hebben J.J.A.M. van Dongen en M.H. Lunter namens de NHG-Adviesraad Standaarden beoordeeld of de ontwerpstandaard antwoord geeft op de vragen uit het herzieningsvoorstel. In juni 2010 werd de standaard becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie.
De zoekstrategie die gevolgd werd bij het zoeken naar de onderbouwende literatuur is te vinden bij de webversie van deze standaard. Tevens zijn de procedures voor de ontwikkeling van de NHG-Standaarden in te zien in het procedureboek (zie http://www.nhg.org).
© 2010 Nederlands Huisartsen Genootschap

Noten

Noot 1
Terminologie
Een werkgroep van de European Academy of Allergy and Clinical Immunology heeft in 2001 de terminologie voor allergie en verwante aandoeningen herzien [Gerth van Wijk 2002]. 'Overgevoeligheid' wordt gebruikt als overkoepelende term. Daaronder vallen niet alleen alle vormen van allergische reacties, maar ook controversiële onderwerpen zoals bijwerkingen van voedsel en additieven en psychologische reacties.

Noot 2
Negatieve gevolgen van een onterecht eliminatiedieet
Bij jonge kinderen kunnen ouders terughoudend worden met het geven van bijvoeding omdat ze bang zijn dat hun kind voor meer voedingsmiddelen allergisch zal zijn [Vlieg-Boerstra 1998]. (Zeldzame) gevolgen zijn: een deficiënt dieet [Christie 2002], een vertraagde groei [Isolauri 1998] of rachitis [Fox 2004; Noimark 2008].
Bij oudere kinderen kan het ontstaan van andere, onschuldige of voorbijgaande symptomen geïnterpreteerd worden als een uiting van een (niet aangetoonde) voedselallergie, waardoor ten onrechte steeds meer voedingsmiddelen gemeden worden en zij ondervoed raken [Bouman 2000; Smits-Wintjens 2000]. De daadwerkelijke oorzaken van klachten worden niet achterhaald of behandeld [Levy 2009; Wensink 2008].
In meerdere publicaties wordt het verlies van tolerantie beschreven bij kinderen met een goed gedocumenteerde asymptomatische sensibilisatie en atopie (meestal eczeem). Pas in de periode van eliminatie ontstonden bij onbedoelde inname of provocatie acute symptomen van voedselallergie (angio-oedeem, urticaria en dyspneu) [Barbi 2004; Flinterman 2006; Larramendi 1992].

Conclusie: ondanks het ontbreken van gerandomiseerde onderzoeken zijn er aanwijzingen dat onterechte eliminatiediëten nadelige gevolgen voor de gezondheid kunnen hebben. Dit impliceert ook dat het van belang is om bij kinderen met een bewezen allergie regelmatig na te gaan of er inmiddels tolerantie is opgetreden, zodat onnodig lange blootstelling aan een eliminatiedieet kan worden voorkomen.

Noot 3
Richtlijnen voedselallergie van de Jeugdgezondheidszorg
De werkgroep acht de op consensus gebaseerde criteria voor de diagnostiek van voedselallergie in de *Landelijke standaard voedselallergie bij zuigelingen* ook bruikbaar voor andere leeftijden [Kneepkens 2005].

Noot 4
Richtlijnen coeliakie van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
De NHG-Standaard sluit aan bij de richtlijnen voor de huisarts op bladzijden 80 tot 82 van de multidiciplinaire *Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis*, die is totstandgekomen met ondersteuning van Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO [Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen 2008].

Noot 5
Pathofysiologie
Centraal in de allergische reactie staan de T-lymfocyten. Delen van een voedseleiwit worden door antigeenpresenterende cellen aan deze T-cellen aangeboden. Welke stukken eiwit herkend worden hangt af van de (genetisch variabele) opbouw van de receptor op de T-cel. Welke respons de binding van een eiwit aan een T-cel tot gevolg heeft, wordt gereguleerd door cytokinen (eiwitten die een rol spelen in de afweer). Sommige cytokinen worden alleen uitgescheiden tijdens een immuunrespons, andere worden continu geproduceerd. Sommige cytokinen werken lokaal, andere circuleren door het lichaam. De combinatie van cytokinen bepaalt wat er gebeurt: afweren of tolereren. De reactie wordt dus door verschillende omstandigheden bepaald.
Het verwerven van tolerantie voor voedseleiwitten is een actief proces, waarbij in principe ook blootstelling aan deze eiwitten moet plaatsvinden. Allergie is een ontsporing van dit tolerantieverwervingsproces. In recent onderzoek is aangetoond dat regelmatig contact met een allergeen de immuunrespons kan verminderen (desensibilisatie) en dat onderbreking van de blootstelling aan het allergeen bij asymptomatische sensibilisatie verlies van tolerantie kan veroorzaken. Hoe het immuunsysteem in een therapeutische setting tot tolerantie kan worden aangezet wordt onderzocht (zie noot 38) [Lack 2008; Male 2006].

Noot 6
Sensibilisatie en IgE-gemedieerde voedselallergie
Bij een IgE-gemedieerde voedselallergie zetten geactiveerde T-cellen in de darm andere lymfocyten (B-cellen) aan om specifiek IgE (sIgE) te produceren. sIgE bindt aan mestcellen in weefsel of aan basofiele granulocyten in het bloed. sIgE gebonden aan cellen kan maanden in het weefsel aanwezig blijven. Dit wordt *sensibilisatie* genoemd [Bruijnzeel-Koomen 2008]. Sensibilisatie kan al in utero ontstaan. Deze kinderen kunnen na de geboorte al bij een eerste blootstelling via borst- of kunstvoeding een allergische reactie vertonen. Dit is echter zeldzaam [De Boissieu 2006; Monti 2002]. Ook kan sensibilisatie of allergie ontstaan door passage van voedseleiwitten, zoals koemelkeiwit, in de borstvoeding. Hierbij zijn grote individuele verschillen [Jarvinen 1999; Sorva 1994].
Bij hernieuwd contact met het allergeen kan dit sIgE degranulatie van mestcellen en basofielen veroorzaken. Minuten tot uren later kunnen allergische symptomen ontstaan, variërend van orale tinteling, urticaria, rinitis of bronchospasme tot (in zeldzame gevallen) anafylaxie. Na een aantal uren kan een late reactie ontstaan ten gevolge van eosinofielen en mononucleaire cellen met gastro-intestinale symptomen of verergering van

H&W 10 10.indb 542 21-09-10 14:36

bestaand eczeem als gevolg [Male 2006].
In de onderzoeken onder de algemene bevolking lijkt een verhoogd sIgE of een positieve huidpriktest zonder symptomen van allergie (*asymptomatische sensibilisatie*) een vaak voorkomend fenomeen [Pereira 2005; Venter 2006a; Zuberbier 2004]. Sensibilisatie komt ruim tweemaal zo vaak voor als aangetoonde voedselallergie [Eller 2009]. De oorzaak hiervan is onduidelijk. De mate van blootstelling aan het allergeen of het ontbreken van reactiviteit van de organen kunnen een rol spelen.

Noot 7
Niet-IgE-gemedieerde voedselallergie
Bij een niet-IgE-gemedieerde voedselallergie worden de T-lymfocyten in de darm door het allergeen geactiveerd. Bij een volgend contact bindt het allergeen zich aan de gesensitiseerde T-lymfocyten, waardoor cytokinen vrijkomen. Het effect hiervan kan lokaal in de darm optreden, maar ook elders. Sommige groepen T-cellen hebben een voorkeur voor een bepaalde plek in het lichaam en kunnen zich, nadat ze geactiveerd zijn, naar elders verplaatsen ('homing'). Dit proces verklaart waarom er symptomen als 'koemelkgeïnduceerde urticaria' bestaan [Eigenmann 2003; Jyonouchi 2008; Ortolani 2006; Sabra 2003].

Noot 8
Eosinofiele oesofagitis
Eosinofiele oesofagitis kan zowel door een niet-IgE- als door een IgE-gemedieerde voedselallergie worden veroorzaakt, door koemelk maar ook door andere allergenen. Het wordt gekenmerkt door een normale pH-metrie en intra-epitheliale eosinofielen bij histologisch onderzoek van de oesofagus. Symptomen bij jonge kinderen zijn onrust, regurgitatie, voedselweigering en failure to thrive; symptomen bij oudere kinderen zijn dysfagie, voedselimpactie of (intermitterende) passagestoornissen [Ireland-Jenkin 2008]. Kinderen met een eosinofiele oesofagitis reageren niet op maagzuurremmers maar wel op een eliminatiedieet of corticosteroïden [Liacouras 2005]. Meestal gaan de klachten vanzelf over rond de leeftijd van 12-18 maanden [Heine 2008a]. Als (ook) de maag of dunne darm is aangetast, spreekt men van eosinofiele gastro-enteritis; als het colon is aangetast van eosinofiele colitis [Husby 2008; Kneepkens 2006]. De prevalentie in Nederland is onbekend; de wereldwijde prevalentie wordt geschat op 0,043 per 1000 kinderen en 0,025 per 1000 volwassenen [Guajardo 2002].

Conclusie: eosinofiele oesofagitis is zeldzaam en de diagnose kan alleen in de tweede lijn worden gesteld. Het vermoeden kan rijzen bij kinderen met een combinatie van onrust, regurgitatie, voedselweigering en failure to thrive.

Noot 9
Gemengde niet-IgE- en IgE-gemedieerde voedselallergie
In een populatieonderzoek naar voedselovergevoeligheid bij Engelse kinderen (n = 969, prospectief geboortecohort, 83% follow-up) bleek twee derde van de allergische reacties op voedsel in het eerste levensjaar niet-IgE-gemedieerd. Op de leeftijd van 3 jaar was de verhouding omgekeerd en was twee derde van de reacties wel IgE-gemedieerd [Venter 2008]. In een populatieonderzoek onder Duitse volwassenen (n = 13.300, dwarsdoorsnedeonderzoek, 31% respons), bleek twee derde van de allergische reacties IgE-gemedieerd en een derde niet-IgE-gemedieerd [Zuberbier 2004].

Noot 10
Lactose-intolerantie
Volgens de huidige nomenclatuur is dit een niet-allergische overgevoeligheid voor lactose. Hierbij is er een tekort aan het darmenzym lactase en wordt het koolhydraat lactose in melk niet afgebroken. De overmaat aan lactose in de darm trekt vocht en elektrolyten aan en wordt gefermenteerd door colonbacteriën, waardoor diarree, gasvorming (flatulentie) en buikkrampen ontstaan [He 2008]. De leeftijd waarop lactasevermindering ontstaat en het tempo waarin dit gebeurt, is raciaal bepaald. Het is onduidelijk in hoeverre de mate van zuivelconsumptie daarmee samenhangt.
In de tweede lijn kan als aanvullend onderzoek een waterstofademtest aangevraagd worden [Argnani 2008; He 2008; Lomer 2008]. In de praktijk is dit vaak overbodig omdat bij klachten simpelweg de melkconsumptie verlaagd of vervangen kan worden. Een half glas melk en grotere hoeveelheden bewerkte melk (kaas, zure melkproducten, ijs, tandpasta en medicijnen) worden meestal goed verdragen. Het voorbehandelen van melk met vrij verkrijgbare lactasetabletten of -druppels is mogelijk wanneer een patiënt toch een grotere hoeveelheid melk wil nuttigen, maar dit is zelden nodig [Tolboom 1987].

Noot 11
Kleurstoffen, conserveermiddelen, suiker en hyperactiviteit
In een kwalitatief goede systematische review (23 RCT's) werd onderzocht of kunstmatige kleurstoffen bij kinderen hyperactiviteit veroorzaken of versterken. De gepoolde effectgrootte (zie kader) van 15 RCT's bij kinderen met hyperactiviteit (n = 219, gemiddeld 7,9 jaar) was 0,28 (95%-BI 0,08 tot 0,49). Dit effect is klinisch niet relevant en werd alleen gemeten in de niet geblindeerde trials. De gepoolde effectgrootte van 8 RCT's met niet-hyperactieve kinderen (n = 132) was niet-significant [Schab 2004].
Na deze systematische review verschenen nog drie relevante onderzoeken. Het eerste was een dubbelblind placebogecontroleerd gerandomiseerd cross-overonderzoek (n = 277, 3 jaar, 'Isle of Wight'-populatie), waarin kleurstoffen en conserveermiddelen werden onderzocht. In dit onderzoek was de effectgrootte 0,51, maar het effect was alleen zichtbaar voor sommige ouders en niet objectiveerbaar door gedragsonderzoekers [Bateman 2004]. Het tweede onderzoek (n = 153, 3 jaar, en n = 144, 8-9 jaar uit de algemene populatie) had een soortgelijke opzet en vond alleen in een subgroep een klein, nauwelijks klinisch relevant effect. De resultaten waren niet consistent voor de geteste stoffen, de leeftijdsgroepen en gedragsbeoordelaars [McCann 2007]. Bij het derde onderzoek, een niet-geblindeerd, gerandomiseerd onderzoek naar het effect van een eliminatiedieet bij Nederlandse kinderen met ADHD, werd een duidelijk gunstig effect gevonden. Het dieet werd echter door slechts vijftien kinderen gevolgd. Dit onderzoek blijft daarom buiten beschouwing [Pelsser 2009].
De relatie tussen suiker en hyperactiviteit staat beschreven in een literatuuroverzicht waarin de methode niet wordt beschreven. Dit overzicht signaleert vijf onderzoeken waarin het effect van suiker op de mate van activiteit is onderzocht met dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie in een cross-overdesign. In totaal werden 137 hyperactieve en 34 'normale' kinderen op deze wijze onderzocht. In geen van de onderzoeken werd een verband tussen het gebruik van suiker en hyperactiviteit vastgesteld [Cruz 2006].

Effectgrootte
Bij de resultaten van onderzoek naar een behandeling wordt vaak een effectgrootte ('effect size') weergegeven. Dit is een gestandaardiseerde maat die het verschil weergeeft tussen het effect van de behandeling in de interventiegroep en dat in de controlegroep, uitgedrukt als gepoolde standaarddeviatie bij aanvang van het onderzoek. Waarden van 0,2 tot 0,5 wijzen op een klein, nauwelijks klinisch relevant effect, waarden van 0,5 tot 0,8 op een middelgroot, klinisch relevant effect en waarden groter dan 0,8 op een groot effect.

Conclusie: de werkgroep is van mening dat het advies voedseladditieven te mijden om druk gedrag te verminderen onvoldoende onderbouwd is. Ook is niet aangetoond dat suiker invloed heeft op hyperactief gedrag.

Noot 12
Gerapporteerde voedselovergevoeligheid
In een enquêteonderzoek bij schoolkinderen (n = 2500, 9-12 jaar, respons 90%) in Friesland bleek dat 10,3% ooit een dieet had gevolgd. Een derde hiervan deed dit nog steeds ten tijde van het onderzoek. In de helft van de gevallen werd koemelkeiwit geëlimineerd en verder additieven, pinda, suiker, lactose en gluten. Een derde van de kinderen met een koemelkvrij dieet startte dit na het eerste levensjaar. De meest genoemde redenen voor een dieet waren klachten van buik (44%), huid (39%), gedrag (17%), luchtwegen (15%) en obesitas (10%). Het dieet was in 61% aanbevolen door een arts (huisarts 19%) [Dousma 2007]. Een dwarsdoorsnedeonderzoek van at random geselecteerde inwoners van de gemeente Utrecht (n = 1493, 18-70 jaar) liet zien dat 198 personen (12,4%) overgevoeligheid rapporteerden voor voedsel of additieven, vrouwen (15%) vaker dan mannen (9%) [Jansen 1994]. Recent onderzoek in ongeselecteerde populaties in Engeland toont een vergelijkbare prevalentie (7,2 tot 14,2%) van gerapporteerde voedselallergie onder zuigelingen [Venter 2006b], kinderen [Venter 2006a] en tieners [Pereira 2005].

Conclusie: meer dan 10% van de bevolking rapporteert een voedselovergevoeligheid, en een dieet wordt vaak toegepast zonder adequate voorafgaande diagnostiek.

Noot 13
Prevalentie van voedselallergie bij kinderen
Er is weinig epidemiologisch onderzoek van goede kwaliteit naar het vóórkomen van voedselallergie. De kwalitatief beste gegevens zijn gepubliceerd door een 'Isle of Wight'-onderzoeksgroep. De onderzoekers volgden een geboortecohort (n = 969, follow-up > 88%) gedurende drie jaar. Bijna alle kinderen ondergingen een huidpriktest. Bij een positieve uitslag of een verdachte anamnese werden ze uitgenodigd voor een open eliminatie-provocatie. Bij wederom een positieve uitslag werd ter bevestiging een dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPGVP, zie noot 25) aangeboden. De prevalenties van voedselallergie op 1-, 2- en 3-jarige leeftijd waren respectievelijk 3,2%, 2,1% en 2,9% [Venter 2006b]. Van slechts 12,9% van de kinderen met een vermoeden van voedselallergie kon de diagnose bevestigd worden. Dezelfde onderzoeksgroep heeft in dwarsdoorsnedeonderzoeken de prevalenties onderzocht onder 6-jarigen (n = 798, respons 55,4%) [Venter 2006a] en tieners (n = 1636 11-jarigen + 1508 15-jarigen, respons 50%) [Pereira 2005]. De prevalenties van voedselallergie waren bij de 6-, 11- en 15-jarigen respectievelijk 1,6%, 1,4% en 2,1%.
Het DARC-onderzoek onderzocht in Denemarken voedselallergie prospectief bij een geboortecohort (n = 486, geboren in het ziekenhuis). De kinderen werden onderzocht op 3-jarige leeftijd, met hun ouders en hun jongere (n = 111) en oudere (n = 301) broertjes en zusjes. Bij urticaria in de voorgeschiedenis (n = 80) werd geen provocatie gedaan. De prevalentie op de leeftijd van 3 jaar was 2,3% en bij de oudere broertjes en zusjes 1% [Osterballe 2005b]. In een vervolgonderzoek van dit geboortecohort op 6-jarige leeftijd was de prevalentie van voedselallergie 1,2%. Er werd niet aangegeven met welk provocatieonderzoek de allergie was vastgesteld [Kjaer 2008]. De meest voorkomende allergenen tot de leeftijd van 3 jaar waren koemelk, ei en pinda [Osterballe 2005b; Venter 2008; Venter 2006b], op 6 jarige leeftijd ei, pinda, koemelk, vis en sesam [Kjaer 2008; Venter 2006a] en bij tieners pinda, noten, ei, koemelk, schelpdieren en tarwe [Pereira 2005].

Conclusie: de prevalentie van aangetoonde voedselallergie bij kinderen varieert van ongeveer 3% op 1-jarige leeftijd tot 1-2% in de adolescentie.

H&W 10 10.indb 543 21-09-10 14:36

Koemelk, ei en pinda zijn de meest voorkomende allergenen.

Noot 14

Prevalentie van voedselallergie bij volwassenen

In een Duitse stedelijke populatie (n = 13.300, dwarsdoorsnedeonderzoek, respons 31%) ondergingen 794 volwassenen met een positieve anamnese voor voedselallergie verder onderzoek. Bij 216 personen werd een DBPGVP uitgevoerd. De puntprevalentie van voedselallergie werd geschat op 3,7% (95%-BI 3,1 tot 4,4). De meest voorkomende allergenen waren gerelateerd aan een kruisovergevoeligheid voor pollen [Zuberbier 2004].
In het Deense DARC-onderzoek zijn ook de ouders van het geboortecohort onderzocht (n = 936, 81% deelname, zie noot 13). De prevalentie van voedselallergie op basis van een DBPGVP was 3,2%. Pinda was het meest voorkomende allergeen. Verder werden fruit of groente, koemelk, garnaal, vis en ei als allergeen aangemerkt. Bij sensibilisatie voor pollen had 32% ook klachten van voedselallergie. De symptomen waren voornamelijk die van het oraal allergiesyndroom en in mindere mate urticaria, rinoconjunctivitis of astma [Osterballe 2005a].
In de 'Odense adolescence cohort study' (n = 1094, 22 jaar, respons 77%) rapporteerde 26,5% van de jongvolwassenen een voedselovergevoeligheid. Genoemd werden klachten van het oraal allergiesyndroom, eczeem, braken, urticaria en astma. De geschatte prevalentie van voedselallergie was 1,7% (95%-BI 1,1 tot 2,9), waarvan pinda 0,6%, garnaal 0,2% en koemelk 0,1% [Osterballe 2009].

Conclusie: op basis van de beschikbare onderzoeken wordt de prevalentie van voedselallergie bij volwassenen tussen de 1 en 4 % geschat, met waarschijnlijk het oraal allergiesyndroom als voornaamste manifestatie. Ook bij volwassenen is de prevalentie van gerapporteerde voedselallergie veel hoger dan die van aangetoonde voedselallergie.

Noot 15

Epidemiologie van koemelkallergie

De Gezondheidsraad schat de prevalentie van koemelkallergie in Nederland op 2-3% [Gezondheidsraad 2007]. Een overeenkomstige prevalentie werd gevonden in een systematische review van onderzoeken tot 2006 [Rona 2007]. Recente populatieonderzoeken in Engeland en Denemarken, waarin de diagnosen vaker geverifieerd worden met DBPGVP's, schatten de prevalentie van koemelkallergie in het eerste levensjaar op 1,0% [Venter 2006b] en bij kinderen van 3 jaar op 0,5-0,6% [Osterballe 2005b; Venter 2008]. Een nieuw prospectief Europees onderzoek (Europrevall) waarin ook een Nederlands geboortecohort gevolgd wordt, zal meer duidelijkheid geven. Koemelkallergie bij volwassenen komt zelden voor [Lam 2008]. In een eerstelijns onderzoek onder Finse volwassenen (n = 1900) bleek 1,5% gesensibiliseerd voor koemelk, maar was er geen relatie met klinische symptomen [Anthoni 2008].

Noot 16

Soja(allergie) bij zuigelingen (met koemelkallergie)

Kunstvoeding op basis van soja is goedkoper en smaakt beter dan voeding op basis van sterk gehydrolyseerde koemelk. Toch wordt het gebruik ervan bij zuigelingen niet aangeraden.
In een niet-systematische review werd de prevalentie van soja-allergie bij koemelkallergie geschat op 15-50% [Kerner 1997]. Een cohortonderzoek van kinderen met IgE-gemedieerde koemelkallergie (n = 93, 3 tot 41 maanden) toonde een prevalentie van IgE-gemedieerde soja-allergie van 14% (95%-BI 7,7 tot 22,7). Twaalf kinderen (13%) hadden bij aanvang van dit onderzoek al een gecombineerde koemelk- en soja-allergie. De kinderen zonder soja-allergie (n = 81) kregen kunstvoeding op basis van soja voorgeschreven en werden gedurende een jaar gevolgd. Geen van de kinderen ontwikkelde een IgE-gemedieerde soja-allergie tijdens de dagelijkse inname van kunstvoeding op basis van soja [Zeiger 1999].
In een Fins gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werden zuigelingen met koemelkallergie (n = 170, leeftijd 2 tot 11 maanden) gevolgd tot de leeftijd van 2 jaar. Ze kregen random een kunstvoeding op basis van soja of van sterk gehydrolyseerde koemelk. Als kinderen niet goed op de voeding reageerden, werd dit geobjectiveerd met een DBPGVP. Negatieve reacties werd vaker gerapporteerd bij zuigelingen die sojamelk dronken en jonger dan 6 maanden waren (5/20) dan bij zuigelingen tussen 6 tot 12 maanden (3/60) [Klemola 2002].
De werkgroep heeft geen informatie gevonden over het gebruik van soja door moeders die borstvoeding geven. Het is niet waarschijnlijk dat dit gebruik kwaad kan.

Conclusie: een zuigeling met koemelkallergie kan ook een soja-allergie hebben. De kans hierop wordt geschat op maximaal 14%. Daarom wordt kunstvoeding op basis van soja of sojamelk niet geadviseerd als vervanging voor koemelk bij kinderen met koemelkallergie.

Noot 17

Epidemiologie van ei-allergie

Populatieonderzoeken in Engeland en Denemarken schatten de prevalentie van ei-allergie in het eerste levensjaar op 0,8 % [Venter 2006b] en bij kinderen van 3 jaar op 1,0% tot 1,6% [Osterballe 2005b; Venter 2008]. In een Europees bevolkingsonderzoek naar luchtwegklachten en allergie (n = 457) werd bij 1,8% van de volwassen deelnemers sensibilisatie voor ei gevonden, en rapporteerde slechts één deelnemer symptomen van allergie voor ei [Woods 2002]. Een combinatie van koemelk- en ei-allergie komt voor, maar is zeldzaam [Eggesbo 2001a; Eggesbo 2001b; Venter 2006b].

Noot 18

Epidemiologie van pinda-allergie

Er is weinig betrouwbaar onderzoek naar de prevalentie van pinda-allergie. De diagnose wordt namelijk meestal gesteld op basis van sensibilisatie bij een verdachte anamnese [Rona 2007]. Populatieonderzoeken in Engeland en Denemarken schatten de prevalentie van pinda-allergie op 3-jarige leeftijd na sensibilisatieonderzoek en/of een open eliminatie-provocatie respectievelijk op 0,2% en 1,2% [Osterballe 2005b; Venter 2008]. Deens onderzoek kwam op basis van dubbelblind placebogecontroleerde voedselprovocaties tot een prevalentie van 0,4% tot 0,6% bij volwassenen [Osterballe 2005b; Osterballe 2009].

Noot 19

Notenallergie

Onder noten worden verstaan amandel, cashew, hazelnoot, kastanje, kokosnoot, macadamia, paranoot, pecannoot, pistache, pijnboompit en walnoot. Onschuldige mond-keelklachten na inname van noten kunnen veroorzaakt worden door een kruisreactie van IgE bij een pollenallergie. Dit is met name bekend bij hazelnoot, walnoot en amandel, maar kan ook voorkomen bij andere noten en bij pinda.
Anafylaxie komt voor bij cashewnoten, maar wordt ook bij andere noten gerapporteerd [Boeve 2007; Clark 2003; Clark 2007; Davoren 2005]. In ziekenhuispopulaties lijken allergieën voor pinda en voor noten vaak samen voor te komen, maar in bevolkingsonderzoeken is dit minder of niet zichtbaar [Sicherer 2001b].

Noot 20

Kruisovergevoeligheid en het oraal allergiesyndroom

Bij kruisovergevoeligheid herkent het sIgE meerdere allergenen (*tabel* 2). Allergie voor eiwitrijke dierlijke voeding, zoals melk en ei, gaat zelden samen met kruisovergevoeligheid, maar allergie voor eiwitarme plantaardige voeding, vooral vruchten, komt vaak voor in combinatie met een pollen- of latexallergie [Bircher 1994; Sicherer 2001a]. Bij sensibilisatie voor pinda is in > 90% sprake van kruissensibilisatie met andere peulvruchten, met slechts in < 10% klinische verschijnselen van allergie [De Leon 2007]. Bij sensibilisatie voor gras ontstaan vrijwel nooit klachten na inname van een voedselallergeen waarvoor een kruissensibilisatie bestaat [Osterballe 2005a]
Kruisovergevoeligheid is vaak asymptomatisch. Ontstaan er wel klachten, dan passen deze meestal bij het oraal allergiesyndroom (OAS) [Brand 2006b; Clark 2003; Yun 2009]. Het syndroom werd voor het eerst benoemd in 1987, naar aanleiding van onderzoek bij tachtig ernstig atopische patiënten [Amlot 1987]. Uit een enquête onder 226 random geselecteerde allergologen van de American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (respons 54%) bleek dat er geen overeenstemming is over de betekenis van het begrip OAS en over de aanpak hiervan [Ma 2003].
In het algemeen wordt onder OAS een cluster van karakteristieke mond-keelsymptomen verstaan, die optreden binnen enkele minuten na inname van een allergeen.
De symptomen van een OAS moeten niet verward worden met urticaria op de plaats waar voedsel (met name groente en fruit) in aanraking komt met de huid (met name rond de mond). Dit is een regelmatig optredend onschuldig en voorbijgaand verschijnsel bij kinderen. Voedingsmiddelen veroorzaken vaker op niet-immunologische wijze urticaria, bijvoorbeeld omdat ze een directe histaminerelease teweegbrengen (zoals aardbeien en ei-eiwit) of histamine bevatten (wijn, kaas, belegen vis en vlees). Sommige voedingsmiddelen bevatten salicylaten, vooral steenvruchten zoals abrikozen, perziken en pruimen [Henz 1998].
Webber et al. publiceerden een systematische review over OAS. Zij vonden een kans op anafylaxie van 1,7%, maar geven aan dat er meer onderzoek nodig is om vast te stellen hoe vaak de reactie daadwerkelijk uitbreidt naar symptomen buiten de mond-keelholte [Webber 2010].

Conclusie: er is geen consensus over het begrip oraal allergiesyndroom (OAS), noch over de diagnose en de therapie. Meestal gaat men uit van een cluster van karakteristieke (IgE-gemedieerde) mond-keelsymptomen die ontstaan binnen minuten na inname van fruit of groente. Uitbreiding naar huid-, luchtweg of systemische symptomen is zeldzaam. Bij louter mond-keelsymptomen hoeft het voedingsmiddel niet vermeden te worden.

Noot 21

Natuurlijk beloop van koemelk- en ei-allergie

Het natuurlijke beloop van koemelkallergie bij kinderen wordt beschreven in een Deens prospectief onderzoek (n = 1749, geboortecohort, follow-up tot 15 jaar, diagnostiek gedeeltelijk geverifieerd met een DBPGVP). Van de 39 zuigelingen met koemelkallergie was 56% tolerant geworden op de leeftijd van 1 jaar, 77% bij 2 jaar, 87% bij 3 jaar, 92% bij 5 jaar en 97% bij 15 jaar [Host 2002].

Tabel 2 Voorbeelden van kruisovergevoeligheid

Allergeen	Kruisreagerende allergenen
Berkenpollen	noten en verse pit- en steenvruchten (zoals appel en perzik)
Graspollen	pinda en rauwe groente (zoals tomaat, selderij en wortel)
Bijvoetpollen	verse kruiden (zoals selderij, wortel en koriander)
Latex	verse ananas, banaan, avocado, kiwi en kastanje

H&W 10 10.indb 544 21-09-10 14:36

Een systematische review van onderzoeken op basis van open provocaties meldt een eerdere ontwikkeling van tolerantie bij niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie in vergelijking met IgE-gemedieerde koemelkallergie [Wood 2003]. Dit werd bevestigd in een derdelijns onderzoek van een geselecteerd cohort Finse zuigelingen met koemelkallergie (n = 170). Op basis van de initiele diagnose, met een DBPGVP, werd een onderverdeling gemaakt in kinderen met vroege symptomen (n = 97, 66% IgE-gemedieerd) en een met late symptomen (n = 73, 31% IgE-gemedieerd). Met een jaarlijkse open eliminatie-provocatie werden de kinderen gevolgd tot de leeftijd van 4 jaar. De groep met late symptomen werd gemiddeld eerder tolerant (2 jaar 64%, 4 jaar 96%) dan de groep met vroege symptomen (2 jaar 31%, 4 jaar 63%) [Vanto 2004].
Er zijn geen grote onderzoeken waarin specifiek het beloop bij ei-allergie prospectief bestudeerd wordt. Toch neemt men aan dat een ei-allergie veelal voorbijgaat na de eerste levensjaren [Savage 2007b; Wood 2003]. In een tweedelijns prospectief onderzoek waarin 58 kinderen (< 2 jaar) met ei-allergie werden gevolgd bleek de helft op 3-jarige leeftijd tolerant te zijn geworden [Boyano-Martinez 2002].

Conclusie: bij koemelkallergie treedt meestal na enkele maanden tot jaren tolerantie op. Bij ei-allergie waarschijnlijk ook. Afwezigheid van vroege symptomen bij inname van het allergeen kan duiden op een snelle tolerantieontwikkeling.

Noot 22
Natuurlijk beloop van pinda-allergie
Omdat de prevalentie van pinda-allergie bij volwassenen en kinderen weinig lijkt te verschillen, werd lang gedacht dat ontwikkeling van tolerantie voor pinda niet mogelijk was. In meerdere onderzoeken echter wordt het verdwijnen van allergie voor pinda beschreven. Een negatief sIgE sluit niet uit dat de patiënt allergisch zal reageren, wel is het risico op anafylaxie dan heel klein [Ho 2008; Hourihane 1998; Savage 2007a; Spergel 2000; Vander Leek 2000].
Een derdelijns onderzoek in Amerika evalueerde bij 223 kinderen (4 tot 20 jaar) een eerder vastgestelde pinda-allergie. Van de 85 kinderen met een sIgE < 20 U/ml die meededen aan een eliminatie-provocatie, bleken er 48 tolerant. Deze kinderen hadden vaker een laag sIgE ten tijde van de diagnose en/of alleen eczeem als symptoom. De aan- of afwezigheid van andere atopische aandoeningen of de ernst van de initiële reactie waren niet voorspellend voor het ontwikkelen van tolerantie [Skolnick 2001]. Na een ruim anderhalf jaar durende follow-up bleken nog eens 44 kinderen tolerant [Fleischer 2003]. Geschat wordt dat bij 20% van de mensen met een pinda-allergie tolerantie ontstaat, tegen 10% bij een notenallergie [Fleischer 2007].
De ernst van allergische recidiefreacties op pinda of noten bij kinderen (n = 615) is onderzocht in Engeland. Bij de kinderen met een milde initiële reactie was maar 18% van de recidiefreacties ernstiger. Bij de kinderen met een matige tot ernstige eerste reactie was 98% van de volgende reacties minder ernstig [Ewan 2005].

Conclusie: patiënten met pinda-allergie kunnen milde klachten hebben bij accidentele inname of na een provocatie. Geschat wordt dat 20% tolerantie kan ontwikkelen. Herbeoordeling van de diagnose moet in de tweede lijn plaatsvinden.

Noot 23
Constitutioneel eczeem
Voedselallergie en constitutioneel eczeem (CE) kunnen gelijktijdig voorkomen. In een Deens populatieonderzoek had 15% van de kinderen met CE ook een voedselallergie [Eller 2009]. In onderzoeken in ziekenhuizen hebben kinderen met matig tot ernstig CE in een tot twee derde van de gevallen ook een voedselallergie (meestal voor ei of koemelk) [Eigenmann 2000; Niggemann 1999; Werfel 2007]. Kinderen met licht CE zijn niet vaker of hoger gesensibiliseerd voor voedsel dan kinderen zonder CE [Eller 2009; Guillet 1992].
Drie recente onderzoeken waarin voor de diagnose voedselallergie bij voorkeur een DBPGVP werd gebruikt, beschrijven de rol van voedselallergie bij constitutioneel eczeem.
Worm et al. onderzochten in Duitsland de prevalentie van CE in een ongeselecteerde populatie (n = 13.300, respons 30%). Bij 28 van de 1739 volwassenen die de enquête beantwoordden werd een actief CE vastgesteld. Negen volwassen ondergingen een DBPGVP; van hen reageerde er slechts één met opvlamming van het eczeem [Worm 2006].
Sinagra et al. volgden in een tweedelijns onderzoek kinderen met CE (n = 186, leeftijd 45 maanden, range 4-68 maanden). Vijfenveertig van de 186 kinderen volgden een melkvrij dieet. Bij maar vier van deze kinderen werd een koemelkallergie aangetoond. Bij geen enkel kind met een normale voeding werd een koemelkallergie vastgesteld [Sinagra 2007].
Wensink et al. onderzochten 54 Nederlandse kinderen met CE die werden verwezen naar een kinderarts in verband met een vermoeden van voedselallergie. Bij 10 kinderen werd een voedselallergie vastgesteld. Bij 3 van hen verslechterde het eczeem na de provocatie, de andere 7 reageerden met urticaria of braken en/of diarree. Bij 42 van de 54 kinderen bleken nauwelijks lokale corticosteroïden gebruikt te zijn uit angst voor bijwerkingen. Alle kinderen werden behandeld met lokale corticosteroïden en emollientia. Bij 44 kinderen verbeterde daarop het eczeem sterk [Wensink 2008].
Het effect van eliminatiediëten op de activiteit van eczeem is beoordeeld in een Cochrane-review. De reviewers vonden negen gerandomiseerde trials op basis van een DBPGVP (n = 421; leeftijd 1 maand tot 52 jaar). Eliminatiediëten bleken niet effectief bij CE zonder aangetoonde voedselallergie. In twee RCT's bij kinderen met ei-allergie (n = 55 en n = 36) werd effect gevonden van een dieet op de uitgebreidheid en ernst van het eczeem [Bath-Hextall 2008].

Conclusie: voedselallergie en constitutioneel eczeem zijn beide uitingen van atopie. Een voedselallergie is meestal niet de oorzaak van het ontstaan en persisteren van een eczeem, maar bij ernstig eczeem kan voedselallergie een rol spelen. Sensibilisatie is bij eczeem niet klinisch relevant. Het adviseren van een eliminatiedieet bij constitutioneel eczeem als enige klacht wordt ontraden. Alleen ernstig eczeem dat onvoldoende reageert op adequate behandeling met lokale middelen én waarbij andere allergische symptomen aanwezig zijn, is een indicatie voor een nader onderzoek naar de rol van voedselallergie. Zie ook de NHG-Standaard Constitutioneel eczeem.

Noot 24
Astma en voedselallergie
In niet-systematische reviews wordt geschat dat 5-30% van de kinderen met voedselallergie astma zal ontwikkelen en dat 4-8% van de kinderen met astma een voedselallergie heeft [Bird 2009; Ozol 2008]. Onderzoek van de associatie tussen voedselallergie en astma is methodologisch lastig. Bij jonge kinderen is het onduidelijk of ze astma gaan ontwikkelen, oudere kinderen kunnen hun voedselallergie reeds ontgroeid zijn.
In een Engels prospectief cohortonderzoek van de geboorte tot de leeftijd van 4 jaar (n = 1218) werd gekeken naar de prevalentie van en risicofactoren voor atopie bij kinderen. Kinderen die op 1-jarige leeftijd atopische klachten hadden, kregen een huidpriktest voor diverse allergenen (n = 249). De positief voorspellende waarde van sensibilisatie voor ei op de leeftijd van 1 jaar voor latere astma of allergische rinitis was 51,7% ($p < 0{,}01$). Er waren 29 kinderen met een ei-allergie in de voorgeschiedenis. Van hen hadden er 16 astma en/of allergische rinitis ontwikkeld op de leeftijd van 4 jaar (OR 5,0; 95%-BI 1,1 tot 22,3). Er werd geen verband aangetoond met andere voedselallergenen [Tariq 2000].
Ander onderzoek heeft plaatsgevonden in kleine geselecteerde populaties, bij kinderen met eczeem of atopische ouders [Gustafsson 2000; Laan 2000; Rhodes 2001; Schroeder 2009]. In deze onderzoeken werd voedselallergie gediagnosticeerd op basis van klachten en sensibilisatie. De diagnose werd niet geverifieerd met behulp van provocatie. Er was geen overeenstemming in de resultaten.

Conclusie: een relatie tussen sensibilisatie en/of voedselallergie en latere ontwikkeling van astma wordt beschreven in onderzoeken waarin de diagnose voedselallergie niet geverifieerd is met behulp van provocaties. Het is niet waarschijnlijk dat astma het gevolg is van voedselallergie. Waarschijnlijk zijn het beide uitingen van de onderliggende atopie.

Noot 25
Dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPGVP)
In een DBPGVP wordt het allergeen verhuld aangeboden, waardoor het voor patiënt, ouders en arts onbekend is of het verdachte voedingsmiddel (verum) of een placebovoeding wordt aanboden. Blindering en het gebruik van placebo zijn van groot belang om selectieve waarneming van de klachten door de patiënt en/of de ouders en de behandelaar uit te sluiten, en om reacties op het verum te kunnen onderscheiden van symptomen die niet door voedselallergie worden veroorzaakt. Een DBPGVP vindt plaats tijdens twee dagopnames, met minimaal een week ertussen om een late reactie op de eerste provocatie uit te sluiten. In Nederland zijn recepten ontwikkeld en gevalideerd voor een provocatie met koemelk, kippenei, pinda, noten, soja en tarwe bij kinderen [Vlieg-Boerstra 2004] en zijn voorbeelden van doseerschema's beschikbaar [Vlieg-Boerstra 2007].
Hoewel de DBPGVP de meest zekere manier is om voedselallergie vast te stellen, zijn ook hier fout-negatieve uitslagen mogelijk. Als oorzaken zijn genoemd: een te lage allergeniciteit van het verum door de bereidingswijze, de toediening van te geringe hoeveelheden of een te snel staken van de observatie waardoor trage reacties worden gemist [Caffarelli 2001; Niggemann 2007; Schade 2002; Venter 2007; Vlieg-Boerstra 2004].

Conclusie: de dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPGVP) is de gouden standaard bij een vermoeden van voedselallergie. Vooralsnog is deze test niet uitvoerbaar in de huisartsenpraktijk.

Noot 26
Provocatie bij anafylaxie in de voorgeschiedenis
Vlieg-Boerstra et al. onderzochten het risico op anafylaxie tijdens een DBPGVP bij kinderen met anafylaxie in de voorgeschiedenis (n = 21, leeftijd 0,8-14,4 jaar). Zes DBPGVP's waren negatief. Bij de positieve provocaties kwamen geen ernstige reacties voor. Alle kinderen hadden symptomen binnen 2 uur na inname, behalve één (gastrointestinale klachten op tarwe). Het was niet mogelijk om een veilig tijdsinterval tussen een anafylaxie en de provocatie te formuleren. Elementen die de procedure veiliger maakten, waren een lage startdosis, een interval tussen de doses van minstens een half uur en graduele verhoging van de hoeveelheid allergeen [Vlieg-Boerstra 2008b].

Noot 27
Betrouwbaarheid van de open eliminatie-provocatie
In een onderzoek in Nederland werden resultaten van diagnostiek in de eerste lijn vergeleken met de resultaten van een DBPGVP in een algemeen ziekenhuis. Bij 43 kinderen (mediane leeftijd 14

H&W 10 10.indb 545 21-09-10 14:36

maanden) was in de eerste lijn koemelkallergie vastgesteld met behulp van anamnese, sIgE-bepaling en/of een open eliminatie-provocatie. Het interval tussen de eerste diagnose en het vervolgonderzoek is onbekend. Bij 28/41 kinderen (68%) werd met de DBPGVP de eerder gestelde diagnose verworpen. Bij 10 kinderen (24%) werd een reactie gezien op placebovoeding. Deze was in 80% van de gevallen identiek aan de oorspronkelijke klachten [Hospers 2006].
In een prospectief onderzoek onder kinderen van verschillende leeftijdscategorieën in de 'Isle of Wight'-populatie werden de resultaten van de open eliminatie-provocatie vergeleken met de DBPGVP. Er werden 181 open provocaties uitgevoerd bij 137 kinderen. Van de kinderen met een positieve open eliminatie-provocatie had 54% een positieve DBPGVP, geen van de kinderen met een negatieve open eliminatie-provocatie onderging een DBPGVP. Kinderen met een eerdere ernstige allergische reactie werden geëxcludeerd voor de DBPGVP. De positief voorspellende waarde van een eendaagse open eliminatie-provocatie bij vroege symptomen was 73% (8/11; 95%-BI 39 tot 94%), die van de een week durende open eliminatie-provocatie bij trage symptomen was 57% (20/35; 95%-BI 39 tot 74%). Leeftijd speelde geen rol bij de voorspellende waarde [Venter 2007].

Conclusie: ongeveer de helft van de kinderen met een positieve open eliminatie-provocatie heeft een fout-positieve uitslag.

Noot 28
Diagnostische waarde van sIgE
Bij sensibilisatie zijn in het bloed IgE-antistoffen aantoonbaar gericht tegen één of meer specifieke allergenen (sIgE). De bepaling wordt vaak RAST genoemd, naar de in onbruik geraakte radioallergosorbenttest. In het algemeen maakt men gebruik van de classificatie van sIgE-uitslagen die weergegeven is in *tabel* 3.

Bij bewezen IgE-gemedieerde voedselallergie is er op groepsniveau een goede correlatie tussen de sIgE-concentratie en de kans op een allergische reactie. Op individueel niveau is er bij een vermoeden van voedselallergie echter vaak een discrepantie tussen de sIgE-concentratie en de klinische verschijnselen [Asero 2007; Chafen 2010; Host 2003].
In verschillende onderzoeken is getracht een drempelwaarde voor de sIgE-concentratie vast te stellen waarboven geen provocatie gedaan hoeft te worden omdat een allergie aannemelijk zou zijn. Wij vonden elf onderzoeken met verschillende populaties en selectiecriteria, waarvan zes prospectief (zie *tabel* 4). Het betroffen sterk atopische patiëntenpopulaties in de tweede en derde lijn, en één populatie uit de eerste lijn. In twee onderzoeken werd vergeleken met de gouden standaard.

Tabel 3 Classificatie van sIgE-uitslagen

Klasse	U/ml	Interpretatie
0	< 0,35	niet aantoonbaar
1	0,35-0,7	normaal
2	0,7-3,5	licht verhoogd
3	3,5-17,5	verhoogd
4	17,5-50	sterk verhoogd
5	50-100	sterk verhoogd
6	>100	sterk verhoogd

In aanbevelingen voor sIgE-bepaling bij een vermoeden van allergie worden meestal de grenswaarden uit het onderzoek van Sampson et al. gebruikt. Hierin weigerden twee derde van de ouders een DBPGVP omdat de uitslag van de sIgE-bepaling hen reeds was medegedeeld [Sampson 2001]. In een onderzoek bij Duitse kinderen varieerde de voorspellende waarde van een positief sIgE per allergeen en per type allergische reactie (vroeg of laat). Alleen sterk verhoogde sIgE-waarden bleken bij deze populatie een betrouwbare voorspeller voor verergering van het eczeem [Roehr 2001].
De kans op allergische symptomen bij sensibilisatie blijkt afhankelijk van de leeftijd [Garcia-Ara 2004; Komata 2007; Van der Gugten 2008]. Er werd geen samenhang gevonden tussen de sIgE-concentratie en de ernst van de symptomen. De voorspellende waarde van sIgE is afhankelijk van de prevalentie van voedselallergie in de onderzochte populatie.
Dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek naar de klinische waarde van sIgE in de eerste lijn ontbreekt. Wel is er eerstelijns onderzoek verricht met gebruik van een open eliminatie-provocatie. Saarinen et al. gaf Finse ouders van 6209 pasgeborenen informatie over koemelkallergie. Ouders van 622 kinderen consulteerden in de maanden daarna de huisarts in verband met een vermoeden van koemelkallergie. De open eliminatie-provocatie was bij 48% van deze kinderen positief. 72% van de kinderen met een positieve provocatie had een verhoogd sIgE. Daarentegen had 51% van de kinderen met een verhoogd sIgE een negatieve open eliminatie-provocatie [Saarinen 2001].
Gesuggereerd is dat een daling van het sIgE bij koemelkallergie de kans groter maakt dat de patiënt tolerant is geworden voor koemelk [Thong 2004]. In derdelijns onderzoeken [Niggemann 2004; Shek 2004]) waarvan de initiële diagnostiek van de patiënten buiten de onderzoeksetting viel, heeft men geprobeerd de uitkomst van provocatieonderzoek bij follow-up te voorspellen met behulp van de sIgE-bepaling. Daarbij werd gemiddeld een hoger sIgE bij kinderen met persisterende voedselallergie gevonden, maar het was niet mogelijk om uitspraken te doen over individuele patiënten. Ook bij een persisterend verhoogd sIgE kon tolerantie zijn ontstaan.

Conclusie: de aanwezigheid van sIgE duidt op sensibilisatie voor het betreffende allergeen. Lage sIgE-concentraties (klasse 1-2) hebben geen klinische betekenis. Hogere waarden zijn geassocieerd met een verhoogde kans op een allergische reactie, maar niet met de ernst van de reactie. De bruikbaarheid van een sIgE-concentratie is echter afhankelijk van onderzochte populatie, leeftijd, atopische constitutie, het onderzochte allergeen en de gebruikte provocatietechniek waarmee vergeleken wordt. Het is daardoor niet mogelijk voor de eerste lijn waarden aan te wijzen waarboven geen aanvullend onderzoek noodzakelijk is om te bepalen of het allergeen daadwerkelijk vermeden moet worden. Het is niet mogelijk om een sIgE-bepaling als leidraad te gebruiken voor het moment van herintroductie van het voedselallergeen bij een IgE-gemedieerde voedselallergie.

Noot 29
Huidpriktest
Bij een huidpriktest worden druppels gestandaardiseerd allergeenextract, een negatieve controle (NaCl-oplossing) en een positieve controle (histamine) op de huid gedruppeld en met een naaldje in de huid gebracht. Na twintig minuten wordt de diameter van de ontstane kwaddels (niet de rode hof) in mm genoteerd. De huidpriktest is positief als de diameter van het allergeenextract ≥ 3 mm groter is dan die van de negatieve controle. Een variant is de 'prick-to-prick test' met vers materiaal (met name fruit), wanneer geen gestandaardiseerd materiaal voorhanden is [Clough 2007; Host 2003].
Huidpriktests zijn snel, illustratief voor de patiënt, relatief goedkoop en worden vaak toegepast in allergologische centra. Een positieve test duidt op sensibilisatie, maar is geen bewijs van een allergische reactie bij voedselinname. De uitslag komt in 73-92% van de gevallen overeen met de uitslag van sIgE-bepaling in het bloed [Cantani 2003; Sampson 1984; Verstege 2005]. De grootte van de kwaddel wordt beïnvloed door de leeftijd. Foute uitslagen kunnen makkelijk ontstaan ten gevolge van irritatie door de prik of de vloeistof, wisselende kwaliteit van de extracten, dermografie, reeds aanwezige huidafwijkingen (zoals eczeem), medicatie (histamine en corticosteroïden) en een slechte priktechniek. De houdbaarheid van allergeenextract in aangebroken flacons is beperkt [Cantani 2003; Clough 2007; Williams 2001].

Conclusie: omdat de uitvoering van de huidpriktest in grote mate de betrouwbaarheid bepaalt, de houdbaarheid van het extract beperkt is en de klinische relevantie van de uitslagen vergelijkbaar is met die van de sIgE-bepaling acht de werkgroep de huidpriktest niet geschikt voor diagnostiek van voedselallergie in de huisartsenpraktijk.

Noot 30
Huidplakproeven
Huidplakproeven, zoals de 'atopy patch test' (APT), worden in enkele publicaties aanbevolen als aanvullende diagnostiek met name voor het detecteren van vertraagde (huid)reacties bij een vermoeden van een IgE-gemedieerde voedselallergie [Niggemann 2000; Roehr 2001]. Soms

Tabel 4 Prospectief onderzoek naar de voorspellende waarde van sIgE voor koemelk- of ei-allergie

Bron	N	Setting*	Test	Pvw	Melk U/ml	leeftijd	range	Ei U/ml	leeftijd	range
[Sampson 2001]	100	3	oep/ (db)	95%	15	3,8 jr gem.	3 mnd -14 jr	7		
[Roehr 2001]	98	3	db	100%	50	13 mnd gem.	2 mnd-11 jr	17,5		
[Saarinen 2001]	6209	1	oep	95%	4	rond 7 mnd				
[Boyano-Martinez 2001]	81	2 (3)	oep	90%				> 0,35	16 mnd gem.	11-24 mnd
[Osterballe 2003]	56	2 (3)	oep	95%				1,5 range	2,2 jr mediaan	0,5-4,9 jr
[Garcia-Ara 2004]	66	3	oep	90/95%	1,5/2,7 6/9 14/24		13-18 mnd 19-24 mnd 24-36 mnd			

* 1 = eerste lijn; 2 = tweede lijn; 3 = 3e lijn.
db = dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie; oep = open eliminatie-provocatie; pvw = positief voorspellende waarde.

H&W 10 10.indb 546 21-09-10 14:36

wordt gebruik gemaakt van een snellere versie, de 'skin application food test' (SAFT). Het verdachte allergeen wordt op de huid aangebracht, waarna ter plaatse een urticariële of eczemateuze reactie kan ontstaan. Na een bepaalde tijd wordt de huidreactie beoordeeld. Het gebruik van de APT bij een vermoeden van voedselallergie is het meest beschreven, maar er is geen consensus over de methode. De gerapporteerde sensitiviteit varieert van 18% tot 93%, de specificiteit van 41% tot 97%. De APT kan een eliminatie-provocatie niet vervangen en heeft bij gelijktijdig gebruik geen toegevoegde waarde [Vanto 1999].

Conclusie: huidplakproeven zijn niet geschikt voor diagnostiek van voedselallergie in de huisartsenpraktijk.

Noot 31
Symptomen
Een Nederlands onderzoek beschrijft reacties op koemelk tijdens het testen van een protocol voor DBPGVP's. Bij 21 van de 154 geteste kinderen traden vroege allergische reacties op tijdens de provocatie met koemelk. Deze bestonden vooral uit erytheem in het gelaat, dat verergerde tijdens de volgende dosis, en bij één kind uit angio-oedeem en een inspiratoire stridor. De twee patiënten die geen huidsymptomen hadden, reageerden met braken; één kind had daarbij ernstige buikkrampen [Schade 2002].
In een onderzoek op basis van DBPGVP bij 43 Nederlandse kinderen met een vermoeden van koemelkallergie bleek dat geen van de symptomen waarmee de kinderen zich presenteerden sensitief of specifiek was voor koemelkallergie. Bij vrijwel alle kinderen die wegens slechte groei, onrust of huilen een provocatie ondergingen, was de testuitslag negatief [Hospers 2006]. In een onderzoek naar symptomen bij Nederlandse volwassenen met koemelkallergie werden orofaryngeale klachten zoals jeuk of een gevoel van keelzwelling door 87% (26/30) als eerste symptoom genoemd. De tien patiënten die deelnamen aan een DBPGVP ontwikkelden allen subjectieve symptomen. Zes patiënten kregen ook objectieve symptomen, zoals rinoconjunctivitis en bronchoconstrictie. Huidsymptomen werden door 80% (24/30) van de patiënten als klacht genoemd, maar waren na provocatie nauwelijks aanwezig [Lam 2008].
Bij ei-allergie zijn alle mogelijke allergische symptomen beschreven [Heine 2006; Monti 2002]. De werkgroep vond geen onderzoeken van goede kwaliteit waarin de symptomatologie specifiek wordt onderzocht.
De symptomen van pinda- en notenallergie zijn meestal acute klachten van de huid (urticaria, angio-oedeem), het maag-darmstelsel (braken of diarree) en/of de luchtwegen (larynxoedeem, repetitief hoesten of dyspneu), soms al na eerste inname [Sicherer 1998; Sicherer 2001b]. Ook rinoconjunctivale klachten worden als vroeg symptoom beschreven [Lack 2003].

Noot 32
Excessief huilen als symptoom van koemelkallergie
Geen enkel symptoom is kenmerkend voor koemelkallergie, ook excessief huilen niet [Vandenplas 2007]. Op basis van DBPGVP's blijkt dat bij ongeveer 10% van de zuigelingen het excessief huilen (kolieken) te maken heeft met koemelkallergie [Jakobsson 1983; Vandenplas 2007]. Excessief huilen heeft dus vaker een andere oorzaak dan voedselallergie. RCT's waarbij op koemelk gebaseerde zuigelingenvoeding wordt vervangen door hypoallergene voeding laten een klein effect zien op het huilen [Lucassen 2007]. Het is de vraag of dit kleine effect bestaat uit een klein gemiddeld effect bij alle zuigelingen of uit een wat groter effect bij een kleine subgroep, bijvoorbeeld bij zuigelingen met een positieve gezinsanamnese voor atopie. Hierover zijn geen gegevens beschikbaar.

Noot 33
Tijdsrelatie
In de praktijk blijken bepaalde symptomen vaker voor te komen op bepaalde tijden na inname van het allergeen. Hier is echter geen specifiek onderzoek naar verricht. In het Werkboek Kinderallergologie 2006 is een verdeling gemaakt (zie *tabel* 5) [Brand 2006c].

Noot 34
Familieanamnese
Over het algemeen wordt aangenomen dat een positieve eerstegraads familieanamnese voor atopie een risicofactor is voor het ontstaan van IgE-gemedieerde allergieën [Dreskin 2006; Hong 2009]. Over de erfelijkheid van voedselallergie is weinig bekend. In een onderzoek bij 581 families in de VS werd de erfelijkheid van sensibilisatie voor negen voedselallergenen onderzocht. De auteurs concluderen dat de erfelijkheid van sensibilisatie voor voedsel waarschijnlijk beïnvloed wordt door zowel genetische als omgevingsfactoren [Tsai 2009].

Conclusie: een positieve anamnese van eerstegraads familieleden voor (aangetoonde) voedselallergie, constitutioneel eczeem, hooikoorts of astma maakt een voedselallergie waarschijnlijker, maar is op zichzelf geen reden voor diagnostiek.

Noot 35
Hypoallergene voeding voor de diagnostiek en behandeling van koemelkallergie
Voor de diagnostiek en behandeling van koemelkallergie bij kinderen die geen borstvoeding (meer) krijgen, wordt een hypoallergene kunstvoeding gebruikt. De eiwitten in deze kunstvoeding zijn gehydrolyseerd (in kleinere stukjes geknipt) zodat ze niet meer herkend worden als allergeen. Partiële hydrolysaten bevatten grotere eiwitbrokken (die bij een bewezen koemelkallergie ook allergeen kunnen zijn) dan sterke hydrolysaten [Host 2004].
Europese verenigingen van kinderallergologen/-immunologen en kindermaag-darmleverartsen hebben aanbevelingen gedaan voor hypoallergene kunstvoeding [Host 1999]. Voeding ter behandeling van koemelkallergie zou ten minste door 90% van de allergische kinderen verdragen moeten worden. In principe voldoen alleen voedingen op basis van sterk gehydrolyseerd wei- of caseïne-eiwit hieraan. Er is geen bewezen klinisch verschil tussen de verschillende sterk gehydrolyseerde voedingen. In de praktijk zouden kinderen die een voeding op basis van caseïne niet goed verdragen een voeding op basis van wei wel kunnen tolereren en andersom. Voedingen op basis van caseïne zijn anderhalf- tot tweemaal duurder dan die gemaakt van wei-eiwit [Host 2004; Kneepkens 2009]. Een schema van beschikbare voedingen is te vinden op http://www.voedingscentrum.nl ('voor professionals'). Voeding op basis van vrije aminozuren is niet-allergeen. De effectiviteit van aminozuurvoedingen bij koemelkallergie is geëvalueerd in een systematische review van twintig publicaties (zes RCTs, zeven klinische trials en zeven casereports). Uit gerandomiseerde vergelijkingen van aminozuurvoedingen met sterk gehydrolyseerde voeding blijkt dat beide soorten de symptomen van koemelkallergie even effectief verminderen, mogelijk met uitzondering van subgroepen [Hill 2007]. Het voorschrijven van voedingen op basis van vrije aminozuren is daarom voorbehouden aan de kinderarts. Melk van andere zoogdieren (zoals geiten- of paardenmelk) wordt afgeraden omdat ook deze allergeen kan zijn.

Conclusie: bij de diagnostiek en behandeling van koemelkallergie bij zuigelingen kan sterk gehydrolyseerde kunstvoeding worden gebruikt, naar gelang van de effectiviteit op basis van wei-eiwit of caseïne-eiwit. Vanwege de lagere kosten zijn de voedingen op basis van wei-eiwit eerste keus.

Noot 36
Vaccinatie bij patiënten met een ei-allergie
In het verleden stond in de bijsluiter van het bof-mazelen-rubellavaccin (BMR-vaccin) een waarschuwing betreffende ei-allergie. De virusstammen worden echter gekweekt op een cellijn afkomstig van kippenembryofibroblasten en bevat derhalve geen (sporen) kippenei-eiwit. Dit maakt een allergische reactie op ei a priori onwaarschijnlijk. Ook het DKTP-Hib-vaccin uit het Rijksvaccinatieprogramma bevat geen sporen van ei-eiwit.
De in Nederland gebruikte influenzavaccins bevatten alle een virus gekweekt op bebroede kippeneieren en kunnen in theorie wel sporen kippenei-eiwit bevatten. In de praktijk blijken de sporen kippenei-eiwit meestal onder het detectieniveau zijn. Het RIVM kreeg nooit melding van bedreigende allergische reacties bij griepvaccinaties gedurende de grootschalige vaccinaties van 1997 tot 2010.

Conclusie: het ontstaan van een allergische reactie bij een milde ei-allergie is onwaarschijnlijk. Bij een anafylaxie op ei in de voorgeschiedenis moet de huisarts van influenzavaccinatie afzien of de vaccinatie in het ziekenhuis laten plaatsvinden.

Noot 37
Medicatie bij voedselallergie
Cromoglicinezuur is geregistreerd voor 'profylaxe van allergische verschijnselen, veroorzaakt door bestanddelen van de voeding, indien deze bestanddelen niet kunnen worden vermeden' [Commissie Farmaceutische Hulp 2009]. Het middel moet vier keer per dag ingenomen worden. Er is echter geen goed bewijs voor een profylactische effect van cromonen per os bij voedselallergie [Edwards 1995; Sicherer 2006]. De effectiviteit van antihistaminica is voornamelijk onderzocht bij chronische urticaria en niet bij voedselallergie. Mogelijk is er een gunstig effect op symptomen van huid en slijmvliezen, zoals urticaria of angio-oedeem, na accidentele inname van een voedselallergeen tijdens het eliminatiedieet [zie de NHG-Farmacotherapeutische Richtlijn Urticaria].

Conclusie: medicatie ter profylaxe van voedselallergie wordt afgeraden.

Noot 38
Orale immunotherapie voor voedselallergie?
Immunotherapie voor allergie is effectief bij wespenallergie en graspollenallergie. Op basis van de pathofysiologie zou immunotherapie ook kunnen werken voor voedselallergie. 'Specific oral tolerance induction' (SOTI) oftewel orale desensitisatie is een experimentele therapie voor met name IgE-gemedieerde voedselallergie. Hierbij wordt een (bij uitblijven van een allergische reactie opklimmende) dosis allergeen oraal toegediend, totdat na uren of maanden een onderhoudsdosis wordt bereikt waarbij patiënten geen allergische klachten meer ervaren. De start van de therapie en dosisverhogingen vinden

Tabel 5 Tijd tussen inname en verschijnselen van voedselallergie

Seconden-minuten	Minuten-uren	Uren-dagen
urticaria	braken	diarree
erytheem	piepen	toename van eczeem
anafylaxie	onrust, huilen	malabsorptie
larynxoedeem	verstopte neus	slechte groei
angio-oedeem		

H&W 10 10.indb 547 21-09-10 14:36

in het ziekenhuis plaats. Drie recente kleine gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken, waarvan één blind [Skripak 2008], geven data over de effectiviteit [Longo 2008; Skripak 2008; Staden 2007].
Er zijn echter geen grote gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken, waardoor de precieze waarde van orale tolerantie inductie onbekend is. Los van de niet vaststaande effectiviteit is immunotherapie voor voedselallergie gezien het vaak voorkomen van bijwerkingen tijdens de therapie niet geschikt voor de huisartsenpraktijk.

Noot 39
Follow-up na een negatieve voedselprovocatie
Eigenmann et al. volgen in een derdelijns onderzoek Zwitserse kinderen na een negatieve provocatie (n = 102, leeftijd 11 maanden tot 15 jaar). Bij een kwart van de 71 respondenten werd het voedingsmiddel niet geherintroduceerd na het verwerpen van de diagnose voedselallergie [Eigenmann 2006]. In een onderzoek naar de diagnostiek van koemelkallergie in Nederland werd aan de ouderparen van 28 kinderen met een negatieve provocatie geadviseerd koemelk in de voeding te herintroduceren. Dit advies werd door 6 ouderparen niet opgevolgd [Hospers 2006]. Redenen voor de aanhoudende onnodige eliminatie waren angst voor een reactie, twijfel over werkelijke tolerantie of voorkeur voor interventies voorgesteld door homeopaten.

Noot 40
Preventie van voedselallergie: borstvoeding
Er zijn diverse onderzoeken gedaan naar de vraag of (een dieet gedurende) borstvoeding voedselallergie kan voorkomen.
Een Cochrane-review laat zien dat uitsluitend borstvoeding gedurende zes maanden niet minder risico op atopie geeft dan drie tot vier maanden borstvoeding aangevuld met vaste of flesvoeding. Een RCT in deze review laat na vier maanden uitsluitend borstvoeding geen effect zien op de aanwezigheid van voedselallergie op 1-jarige leeftijd [Kramer 2006]. Een 'policy statement'van de American Academy of Pediatrics stelt dat 'firm conclusions about the role of breastfeeding in either preventing or delaying the onset of specific food allergies are not possible at this time' [Greer 2008]. Een niet-systematisch literatuuroverzicht stelt: 'Although there is evidence for the primary dietary prevention of eczema and possible respiratory allergies, data on food allergy prevention have, sofar, remained less convincing' [Heine 2008b].
Tevens is onderzocht of het nuttig is als de moeder tijdens het geven van borstvoeding bepaalde allergenen uit haar eigen voeding vermijdt. Twee trials uit een Cochrane-review over allergeenvermijding in de zwangerschap bestuderen de effecten van allergeenvermijding gedurende de lactatie. Men vindt geen aanwijzingen voor een risicoverminderend effect op atopische aandoeningen. Het beschikbare bewijsmateriaal is echter mager [Kramer 2006].

Conclusie: er is onvoldoende bewijs voor een preventief effect van borstvoeding op voedselallergie. Ook het volgen van een dieet door de moeder heeft volgens de huidige gegevens geen preventief effect.

Noot 41
Preventie van voedselallergie: introductie van koemelk
Het advies om koemelk te vermijden bij zuigelingen met een verhoogd risico op atopie (tenminste één eerstgraads familielid met atopie) komt aan de orde in een Cochrane-review van tien RCT's. Het risico op een atopische aandoening blijkt 21% lager te zijn bij gebruik van hypoallergene voeding, maar uitsluitend in het eerste levensjaar. Wanneer alleen RCT's met een adequate methodologische opzet geanalyseerd worden, is er geen risicodaling waarneembaar. De vermindering is minder duidelijk wanneer gekeken wordt naar de individuele aandoeningen. Slechts één RCT toont een vermindering van koemelkallergie. Uit één andere RCT blijkt de incidentie van eczeem bij gebruik van een sterk gehydrolyseerd caseïnehydrolysaat kleiner (12 versus 8% in het eerste levensjaar en 22 versus 15% daarna) [Osborn 2006]. Het is de vraag of deze effecten relevant zijn in de eerstelijnszorg, omdat de meeste kinderen slechts een licht eczeem hebben en het natuurlijke beloop gunstig is [Brand 2006a].
Een recent Nederlands cohortonderzoek onder 2558 kinderen die van hun geboorte tot 2-jarige leeftijd gevolgd werden, liet zien dat naarmate de introductie van koemelk later plaatsvond, de kans op het ontstaan van eczeem groter was indien gemeten met vragenlijsten (OR 2,29; 95%-BI 1,21 tot 4,22), maar niet indien gemeten volgens de criteria van de United Kingdom Working Party (een combinatie van anamnese en lichamelijk onderzoek). Er was geen verband tussen het optreden van recidiverend piepen en het tijdstip van het introduceren van koemelk. Evenmin was er verband met het optreden van sensibilisatie [Snijders 2008].

Conclusie: er is onvoldoende bewijs voor het gebruik van hypoallergene kunstvoeding om hiermee voedselallergie te voorkomen.

Noot 42
Probiotica
Probiotica zijn producten die bepaalde stammen levende bacteriën (meestal *Lactobacillus* of *Bifidumbacterium*) bevatten in voldoende hoeveelheden om het maag-darmstelsel te koloniseren. Men veronderstelt dat probiotica effectief kunnen zijn bij het voorkomen van atopische aandoeningen. Een Cochrane-review met zes onderzoeken over het preventieve effect van probiotica op allergische aandoeningen liet geen significante verschillen zien tussen interventie- en controlegroepen. Een meta-analyse in deze review van vijf onderzoeken met uitkomsten van 1477 zuigelingen liet een significante vermindering zien in het voorkomen van eczeem bij zuigelingen die probiotica gebruikt hadden. Beperkte men echter de analyse tot constitutioneel eczeem (diagnostiek op basis van sensibilisatie), dan waren de verschillen niet meer significant [Osborn 2007].
Uit een gerandomiseerde klinische trial waarin bij 119 zuigelingen met koemelkallergie at random probiotica of placebo werd toegevoegd aan de hypoallergene voeding blijken probiotica het natuurlijke beloop niet te beïnvloeden. Het herstel van koemelkallergie na twaalf maanden was in beide groepen gelijk [Hol 2008].

Conclusie: er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van probiotica ter preventie van voedselallergie.

Noot 43
Roken en de preventie van voedselallergie
De vraag of roken door de ouders een rol speelt in het ontstaan van voedselallergie komt aan de orde in drie cohortonderzoeken. In het Nederlandse PIAMA-onderzoek zijn 4146 kinderen vanaf de geboorte geïncludeerd. De conclusies van dit onderzoek luiden dat roken door de moeder tijdens de zwangerschap geen verband houdt met de hoogte van het neonatale IgE, gepaard gaat met minder sensibilisatie (voor huisstof, hond, kat, melk of ei) bij 12 maanden en geen verband heeft met sensibilisatie als het kind 4 jaar is [Kerkhof 2005].
Het tweede onderzoek volgde een cohort moeder-kindparen in Australië gedurende een jaar na de bevalling. Het ging om 60 rokende moeders en 62 niet-rokende moeders. De uitval in de groep rokende moeders was veel hoger dan bij de niet rooksters (34 versus 6). De conclusie luidde dat roken door de moeder geen invloed heeft op de aanwezigheid van sensibilisatie, constitutioneel eczeem en voedselallergie als het kind 1 jaar oud is [Noakes 2007].
Het derde onderzoek, het Zweedse BAMSE-onderzoek, is een prospectief geboortecohortonderzoek waarin 4089 moeder-kindparen gevolgd werden vanaf de geboorte tot 4 jaar. Er was geen verband tussen roken tijdens de zwangerschap en sensibilisatie bij de geboorte. Er was wel een relatie met het bestaan van sensibilisatie voor voedselallergenen op de leeftijd van 4 jaar (n = 2614; OR 1,46; 95%-BI 1,11 tot 1,93) [Lannero 2008].

Conclusie: er is geen verband tussen roken en neonataal IgE en er bestaan tegenstrijdige gegevens over roken door de moeder en de aanwezigheid van sensibilisatie op de leeftijd van 4 jaar. Er zijn geen onderzoeken bekend naar het verband tussen roken en de aanwezigheid van voedselallergie. Daarom oordeelt de werkgroep dat stoppen met roken geen rol speelt als preventieve maatregel ter voorkoming van voedselallergie.

Noot 44
Preventie van voedselallergie: introductie van vaste voeding
Uit een systematisch literatuuronderzoek van tien cohortonderzoeken, één patiënt-controleonderzoek, één dwarsdoorsnedeonderzoek en één RCT blijkt dat het bewijs voor een relatie tussen vroeg introduceren van vaste voeding en het ontstaan van allergie tegenstrijdig en inconsistent is. Er is in elk geval onvoldoende bewijs dat vroeg beginnen met vaste voeding een hoger risico geeft op voedselallergie en andere atopische aandoeningen. Mogelijk is zelfs het omgekeerde het geval en heeft wachten met het introduceren van vaste voeding een averechts effect [Tarini 2006].
Een recent Nederlands cohortonderzoek van 2558 kinderen die van hun geboorte tot de leeftijd van 2 jaar gevolgd werden, liet zien dat hoe later vaste voeding geïntroduceerd werd, hoe meer kans er was op sensibilisatie. Dit gold met name voor de uitkomst 'any sensitization'. Het significante verschil verdwijnt als de allergenen apart worden beoordeeld. Zo is er bij vroege introductie (3 maanden) van vaste voeding niet meer sensibilisatie voor koemelk, ei, of pinda dan bij matig-late (4-6 maanden) of late (> 7 maanden) introductie van vaste voeding [Snijders 2008].
Vlieg-Boerstra et al. onderzochten het probleem van kinderen bij wie gevreesd wordt voor een allergie (bijvoorbeeld door allergie voor een ander voedselallergeen), maar die het voedingsmiddel nog niet gegeten hebben. Ze ontwikkelden introductieschema's van zes opklimmende doses, en gebruikten deze in 72 provocaties bij 63 kinderen. Geen enkel kind kreeg ernstige symptomen [Vlieg-Boerstra 2008].

Conclusie: het heeft geen zin het introduceren van vaste voeding uit te stellen om hiermee voedselallergie te voorkomen.

Noot 45
Coeliakie
Coeliakie is een chronische darmziekte die gekenmerkt wordt door een IgA-gemedieerde allergie voor gluten (in tarwe, gerst, rogge, spelt en kamut) met histopathologische afwijkingen in de dunne darm. De ziekte komt bij vrouwen twee- à driemaal zo vaak voor als bij mannen.
De ontwikkeling van coeliakie hangt sterk samen met specifieke HLA-genen (DQ2 en/of DQ8) op chromosoom 6. Mensen met een genetische predispositie kunnen op elk moment van hun leven onder invloed van externe factoren (bijvoorbeeld veranderde glutenintake, een infectie of zwangerschap) coeliakie krijgen. Meer dan 30% van de Nederlanders is drager van DQ2 en/of DQ8. De meesten van hen krijgen geen coeliakie. Bij een verhoogd risico wordt in de tweede lijn soms het HLA bepaald om te kunnen adviseren of herhaald serologisch testen zinvol is. HLA-typering, aangevraagd door de huisarts, wordt niet aanbevolen [Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen 2008].

H&W 10 10.indb 548 21-09-10 14:36

Noot 46
Epidemiologie van coeliakie
Veel mensen met coeliakie hebben aspecifieke klachten. Daarom neemt men aan dat de prevalentie meestal onderschat wordt. Schattingen op basis van histologisch onderzoek variëren tussen 0,5% en 1,6% bij kinderen en 0,07% en 1,9% bij volwassenen [National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009].
In een dwarsdoorsnedeonderzoek in Zuid-Holland werden kinderen (n = 12.672, 2 tot 4 jaar) uitgenodigd voor coeliakiescreening door middel van een bepaling van endomysiumantistoffen (EMA) via het consultatiebureau. In de bepaling participeerden 6127 kinderen. De serologie bleek bij 75 van hen positief, 57 ondergingen een dunnedarmbiopsie, waarna bij 31 van deze kinderen coeliakie werd vastgesteld. De klachten waren lusteloosheid, buikklachten, afwijkende defecatie en anemie. Eén kind had een groeiachterstand, 15 kinderen hadden geen symptomen. De prevalentie van niet eerder ontdekte coeliakie bij peuters werd geschat op 0,5% (1/198) [Csizmadia 1999].
Een dossieronderzoek onder volwassen deelnemers (n = 50.760) van bevolkingsonderzoeken in Amsterdam, Doetinchem en Maastricht in de perioden 1987-1991 en 1993-1997 beoordeelde zowel eerder gediagnosticeerde (met behulp van informatie uit een vragenlijst) als niet eerder ontdekte coeliakie (met behulp van serologie en indien positief HLA-typering) in een gerandomiseerde steekproef van 1440 deelnemers. Uit de vragenlijst bleek dat bij 8 deelnemers eerder coeliakie was vastgesteld met een dunnedarmbiopsie (waarvan 2 op de kinderleeftijd). De prevalentie van gediagnosticeerde coeliakie bij volwassenen werd derhalve op 0,016% (1/6345) geschat. In de steekproef werd bij 6 deelnemers een positief EMA en weefseltransglutaminase (tTGA) aangetoond en bij 5 van hen een specifiek HLA-type. De prevalentie van niet eerder ontdekte coeliakie bij volwassenen werd geschat op 0,35% (1:286)[Schweizer 2005].
De prevalentie onder eerstegraads familieleden van coeliakiepatiënten wordt op 3-12% geschat. Bij eeneiige tweelingen is de overeenstemming in diagnose 70% [Green 2003; Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen 2008].

Conclusie: uitgaande van de prevalentie zoals aangetoond in twee Nederlandse populatieonderzoeken zou men per normpraktijk gemiddeld acht tot twaalf coeliakiepatiënten kunnen vinden. De kans op coeliakie is groter bij familieleden van een coeliakiepatiënt.

Noot 47
Symptomen en case-finding bij coeliakie
De multidisciplinaire *Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis* doet aanbevelingen over case-finding bij coeliakie. Bij patiënten met diabetes type 1, osteoporose, schildklierlijden, microscopische colitis, auto-immuunziekten in algemene zin, hypertransaminasemie of ijzergebreksanemie dient de clinicus bedacht te zijn op een mogelijke samenhang met coeliakie. Bij klinische verdenking dient serologisch onderzoek verricht te worden. Daarnaast doet ze de aanbeveling om patiënten met syndroom van Down, Turner en Williams vanaf het vierde levensjaar te screenen op coeliakie [Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen 2008] .
De Britse richtlijn *Coeliac disease* [National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009] raadt aan om serologie te bepalen bij patiënten met een van de volgende symptomen: chronische of intermitterende diarree, achterblijvende groei bij kinderen, persisterende of onverklaarbare gastro-intestinale symptomen, chronische moeheid, recidiverende buikpijn, krampen of opgezette buik, onverklaarbaar gewichtverlies en onverklaarbare anemie.
Twee experimenten met case-finding in de eerste lijn leverden niet alle bovenstaande co-incidente aandoeningen op: Uit een Engelse populatie van 70.000 mensen werd bij 1000 patiënten met klachten die zouden kunnen passen bij coeliakie (27% man, gemiddeld 50 jaar, 5,3% < 10 jaar) het EMA en IgA bepaald. Onduidelijk is hoe de selectie plaatsvond. Met een dunnedarmbiopsie werd coeliakie gediagnosticeerd bij 30 patiënten, van wie er 25 geen gastro-intestinale symptomen hadden. De meest voorkomende presentaties waren: anemie (12%; 95%-BI 6 tot 18, een kwart van de mannen met anemie had coeliakie), positieve familieanamnese (7%; 95%-BI 0 tot 17), malabsorptie of diarree (5%; 95%-BI 1 tot 10) en moeheid (1,8%; 95%-BI 0,4 tot 3,3) [Hin 1999].
In een Amerikaans prospectief onderzoek (n = 2568) werd het tTGA bepaald bij patiënten die een huisarts consulteerden en klachten hadden die zouden kunnen passen bij coeliakie (n = 976). Dertig patiënten hadden een positief tTGA, bij 22 van hen bleek later ook het EMA positief. De prevalentie van coeliakie was het hoogst bij patiënten met een schildklierziekte, patiënten met een positieve familieanamnese en patiënten met gastro-intestinale symptomen [Catassi 2007].

Conclusie: de multidisciplinaire *Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis* stelt dat systematische case-finding door de huisarts niet goed mogelijk is en vooral de interpretatie van meerdere symptomen (zoals achterblijvende groei en buik- of defecatieklachten) en risico's (zoals familiair voorkomende coeliakie, onverklaarde anemie of osteoporose, diabetes type 1, schildklierlijden of het syndroom van Down) door de huisarts van belang is. De kans op coeliakie bij een van de mogelijk geassocieerde ziektebeelden is echter dermate klein dat het niet zinvol is om patiënten zonder klachten te gaan testen. De werkgroep sluit zich hierbij aan.

Noot 48
Natuurlijk beloop van ongediagnosticeerde coeliakie
Het natuurlijke beloop laat zich, doordat coeliakie veelal ongediagnosticeerd blijft, slecht onderzoeken. Consistent is het bewijs voor het optreden van (onbegrepen) anemie en een (gering) verhoogd risico op T-cellymfomen, met name in de darm, bij onbehandelde coeliakie [National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009; Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen 2008].
De richtlijnen melden een licht verhoogd risico op mortaliteit, met name door maligniteiten.
Een recent onderzoek naar het mortaliteitsrisico (groter dan alle eerdere mortaliteitonderzoeken tezamen) vergelijkt voor het eerst gegevens van personen bij wie darmbiopsieën genomen waren en bij wie coeliakie was vastgesteld (Marsh fase 3, darmontsteking met villusatrofie, n = 29.096) met personen bij wie dit niet met zekerheid kon worden vastgesteld (Marsh 1-2, darmontsteking zonder villusatrofie, n = 13.306) en personen met een positieve coeliakieserologie maar normale darmbiopsieën (latente coeliakie, n = 3719). Men vond een verhoogde hazard ratio (HR) voor overlijden bij vastgestelde coeliakie (HR 1,39; 95%-BI 1,33 tot 1,45; mediane follow-up 8,8 jaar) maar ook bij onzekere coeliakie (HR 1,72; 95%-BI 1,64 tot 1,79; mediane follow-up 7,2 jaar) en latente coeliakie (HR 1,35; 95%-BI 1,14 tot 1,58; mediane follow-up 6,7 jaar). De meest voorkomende oorzaken van overlijden waren cardiovasculaire aandoeningen of maligniteiten [Ludvigsson 2009].
Anderzijds zijn er gevalsbeschrijvingen waarin patiënten met histologisch geobjectiveerde coeliakie een geringe belasting met gluten tot een normale glutenbevattende voeding konden verdragen zonder dat daarbij klachten of darmafwijkingen optraden. In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek bij 49 volwassenen met bewezen coeliakie werden patiënten voor en na een 90 dagen durende dagelijkse inname van capsules met 0, 10 of 50 mg gluten lichamelijk onderzocht en werd serologisch en histologisch onderzoek gedaan. Negenendertig patiënten voltooiden het protocol. Over het algemeen gold dat hoe meer gluten werden ingenomen, hoe meer darmschade er ontstond, maar er waren grote individuele verschillen. Sommigen hadden een (klinische of histologische) verslechtering na inname van slechts 10 mg gluten per dag, anderen vertoonden daarentegen een (histologische) verbetering ondanks inname van 50 mg gluten per dag. Geen van de 13 patiënten in de 50 mg-groep toonde een klinische verslechtering [Catassi 2007].

Conclusie: de hoeveelheid gluten die schadelijk is varieert per individu. Op populatieniveau is er een licht verhoogde morbiditeit en mortaliteit. Het is onvoldoende duidelijk in hoeverre behandeling het beloop beïnvloedt. Gezien het feit dat het houden van een glutenvrij dieet een ingrijpende behandeling is, is de werkgroep van mening dat de aanwezigheid van hinderlijke klachten vooralsnog leidend moeten zijn bij de beslissing nader onderzoek naar coeliakie te verrichten.

Noot 49
Serologie bij coeliakie
Bij het vermoeden van coeliakie kan de diagnose waarschijnlijker worden gemaakt door de bepaling van IgA-weefseltransglutaminaseantistoffen (tTGA) (sensitiviteit 95-100% en specificiteit 98-100%). De voorspellende waarde van tTGA is afhankelijk van de prevalentie. In de huisartsenpraktijk wordt bij patiënten met klachten passend bij coeliakie de positief voorspellende waarde geschat op 60%. Zonder klinische verdenking, zoals bijvoorbeeld bij screening, is de positief voorspellende waarde < 20% en zullen er veel fout-positieve uitslagen zijn [Damoiseaux 2005].
Fout-positieve tTGA-uitslagen zijn gerapporteerd bij leverziekten, systemische auto-immuniteit en het prikkelbaredarmsyndroom [Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen 2008].
IgA-endomysiumantistoffen (EMA) zijn ook sterk geassocieerd met coeliakie. Ze hebben een vergelijkbare sensitiviteit (92-100%) en specificiteit (97-100%).
De sensitiviteit van tTGA en EMA is lager bij minder ernstige darmslijmvliesafwijkingen en kan fout-negatief zijn in het begin van de ziekte of wanneer gluten reeds uit het dieet geëlimineerd is.
Mensen met een IgA-deficiëntie (1 : 800) hebben altijd een negatieve uitslag op deze tests, maar wel een verhoogde kans op coeliakie. Dit kan ondervangen worden door bij een negatieve uitslag van IgA-tTGA in het serum een totaal-IgA-bepaling aan te vragen. Indien er sprake is van IgA-deficiëntie kunnen de minder specifieke IgG-antistoffen bepaald worden. Kinderen jonger dan 2 jaar maken incidenteel nog geen EMA of tTGA, maar soms al wel antigliadineantistoffen (AGA). Tests voor het meten van AGA hebben een beperkte sensitiviteit (78-92%) en specificiteit (88-98%). Het aanvragen en beoordelen hiervan vindt plaats in de tweede lijn.

Conclusie: bij een vermoeden van coeliakie dient minimaal het tTGA bepaald te worden. Bij een positieve tTGA dient het EMA als bevestiging bepaald te worden. Bij een negatieve tTGA dient een totaal IgA bepaald te worden om een IgA-deficiëntie uit te sluiten. Vaak wordt deze serologie al als een 'combinatiepakket' aangeboden op het huisartsenlaboratoriumformulier.

Noot 50
Diagnostiek van coeliakie
De diagnose coeliakie dient bevestigd te worden met dunnedarmbiopsieën, meestal uit het distale duodenum. In Nederland is de gemodificeerde marshclassificatie (fase 1-4) in gebruik, waarbij fase 3 en hoger bewijzend is voor coeliakie.
Wanneer de patiënt gluten in de voeding reeds geëlimineerd heeft, kunnen de histologische kenmerken verminderd of verdwenen zijn en is het niet meer mogelijk om de diagnose correct te stellen [Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen 2008].

H&W 10 10.indb 549 21-09-10 14:36

Noot 51
Follow-up bij coeliakie
Er is weinig onderzoek verricht naar wat de beste manier is om patiënten met coeliakie te volgen. De aanbeveling is gebaseerd op de multidisciplinaire *Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis* [Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen 2008].

Noot 52
Anafylaxie bij voedselallergie
Anafylaxie is een potentieel levensbedreigende, gegeneraliseerde of systemische, meestal IgE-gemedieerde reactie met symptomen van de luchtwegen (dyspneu bij bronchospasme) en/of de circulatie (hypotensie en tachycardie), die plotseling en snel ontstaat na blootstelling aan een relevant allergeen [Boeve 2007; Brand 2007]. Precieze data over het voorkomen van anafylaxie bij voedselallergie zijn niet voorhanden. Een commissie van de Gezondheidsraad schat, op basis van voorgeschreven epinefrine en internationale literatuur, het aantal mensen met een potentieel levensbedreigende voedselallergie in Nederland tussen 4000 en 6000, onder wie 1000 tot 1500 kinderen. In Nederland sterft gemiddeld één tot hooguit enkele personen per jaar aan de gevolgen van een door de voeding veroorzaakte allergische reactie [Gezondheidsraad 2007]. Men gaat ervan uit dat minder dan 1% van de anafylactische reacties fataal verloopt [Bock 2007]. De prevalentie van astma bij patiënten die een anafylaxie doormaakten, varieert van 19% tot 37% [Braganza 2006; Mullins 2003; Wang 2007]. De ernst van de allergische reactie kan niet voorspeld worden op basis van de voorgeschiedenis [Muraro 2007]. Echter, in een nationaal onderzoek in Amerika naar fataal verlopen anafylaxie bij voedselallergie waren de 32 overledenen in meerderheid adolescent of jongvolwassene. Op één casus na was er altijd een bekende voedselallergie en astma in de voorgeschiedenis, 90% had geen epinefrine paraat ten tijde van de anafylaxie en 94% had een pinda- of notenallergie [Bock 2007].
In twee symposia van het National Institute of Allergy and Infectious Disease en het Food Allergy & Anafylaxis Network zijn diagnostische criteria voor anafylaxie vastgesteld. Deze criteria zijn te complex om ze hier over te nemen voor de huisartsenpraktijk. De in de standaard genoemde kenmerken zijn hiervan afgeleid [Boeve 2007; Sampson 2006]. Kinderen ervaren vaker respiratoire symptomen, terwijl bij volwassenen de cardiovasculaire insufficiëntie meestal op de voorgrond staat [Braganza 2006]. Symptomen van anafylaxie ontstaan meestal binnen minuten tot een uur na inname van een allergeen. Bij 3-30% treed een bifasische reactie op. Dit betreft terugkeer van symptomen in minuten tot uren na herstel van de eerste reactie [Bock 2007; Boeve 2007; Sampson 2002]. Het laat of niet toedienen van epinefrine tijdens de eerste fase van de reactie lijkt hierbij een negatieve rol te spelen [Le 2009; Lieberman 2005]. Een fataal verloop van de anafylaxie wordt het meest gerapporteerd rond een half uur na inname van het allergeen, maar kan variëren van 10 minuten tot 6 uur [Pumphrey 2004]. Er bestaat geen consensus over de gewenste observatieduur na herstel van een allergische reactie. Adviezen variëren van 4 tot 24 uur [Lieberman 2005; Sampson 2002].

Noot 53
Medicatie bij anafylaxie
De keuze van medicamenten komt overeen met die in de NHG-Farmacotherapeutische Richtlijn Geneesmiddelen in spoedeisende situaties (http://www.nhg.org).

Literatuur

Bij verwijzingen naar NHG-producten: zie www.nhg.org.
Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, Parkes P, Lessof MH. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. Clin Allergy 1987;17:33-42.
Anthoni S, Elg P, Haahtela T, Kolho KL. Should milk-specific IgE antibodies be measured in adults in primary care? Scand J Prim Health Care 2008;26:197-202.
Argnani F, Di Camillo M, Marinaro V, Foglietta T, Avallone V, Cannella C, et al. Hydrogen breath test for the diagnosis of lactose intolerance, is the routine sugar load the best one? World J Gastroenterol 2008;14:6204-7.
Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Conti A, Dubakiene R, Fernandez-Rivas M, et al. IgE-mediated food allergy diagnosis: Current status and new perspectives. Mol Nutr Food Res 2007;51:135-47.
Barbi E, Gerarduzzi T, Longo G, Ventura A. Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet. Allergy 2004;59:668-9.
Bateman B, Warner JO, Hutchinson E, Dean T, Rowlandson P, Gant C, et al. The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children. Arch Dis Child 2004;89:506-11.
Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC. Dietary exclusions for established atopic eczema. Cochrane Database Syst Rev 2008;CD005203.
Bircher AJ, Van Melle G, Haller E, Curty B, Frei PC. IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. Clin Exp Allergy 1994;24:367-74.
Bird JA, Burks AW. Food allergy and asthma. Prim Care Respir J 2009;18:258-65.
Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1016-8.
Boeve MM, Rottier BL, Mandema J, Rings EH, Kieboom JK, Dubois AE. Anafylaxie door pinda- en notenallergie bij 2 kinderen; aanbevelingen voor beleid. Ned Tijdschr Geneeskd 2007;151:602-6.
Bouman DE, Kneepkens CM. Groeiachterstand als gevolg van vermeende voedselovergevoeligheid. Ned Tijdschr Geneeskd 2000;144:2314-7.
Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Muñoz FM, Garcia Sánchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. Clin Exp Allergy 2001;31:1464-9.
Boyano Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. J Allergy Clin Immunol 2002;110:304-9.
Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DR, Peake JE, Brown AF. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. Arch Dis Child 2006;91:159-63.
Brand PL. Anafylaxie: feiten en fabels. Ned Tijdschr Geneeskd 2007;151:574-7.
Brand PL, Dubois AE. Preventie van allergie: een illusie. Ned Tijdschr Geneeskd 2006a;150:2087.
Brand PL, Dubois AE. Diagnostiek van voedselallergie bij kinderen. Ned Tijdschr Geneeskd 2006b;150:2188-90.
Brand PL, Kneepkens CMF, Van der Laag J, Rikkers-Mutsaerts ERVM. Werkboek kinderallergologie. Amsterdam: VU University Press, 2006c.
Bruijnzeel-Koomen CA. Handboek allergologie. Utrecht: De Tijdstroom, 2008.
Caffarelli C, Petroccione T. False-negative food challenges in children with suspected food allergy. Lancet 2001;358:1871-2.
Cantani A, Micera M. Epidemiology of atopy in 220 children. Diagnostic reliability of skin prick tests and total and specific IgE levels. Minerva Pediatr 2003;55:129-42.
Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, Hill I, Crowe SE, et al. Detection of Celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. Am J Gastroenterol 2007;102:1454-60.
Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. JAMA 2010;303:1848-56.
Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. J Am Diet Assoc 2002;102:1648-51.
Clark AT, Anagnostou K, Ewan PW. Cashew nut causes more severe reactions than peanut: case-matched comparison in 141 children. Allergy 2007;62:913-6.
Clark AT, Ewan PW. Interpretation of tests for nut allergy in one thousand patients, in relation to allergy or tolerance. Clin Exp Allergy 2003;33:1041-5.
Clough GF, Lucas JS. Reinventing the weal? Clin Exp Allergy 2007;37:1-3.
Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas. Diemen: College voor zorgverzekeringen, 2010. http://www.fk.cvz.nl, geraadpleegd juni 2010.
Cruz NV, Bahna SL. Do food or additives cause behavior disorders? Pediatr Ann 2006;35:744-54.
Csizmadia CG, Mearin ML, Von Blomberg BM, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. Lancet 1999;353:813-4.
Damoiseaux J, Damoiseaux R. Coeliakiediagnostiek bij de huisarts. Huisarts Wet 2005;48:24-7.
Davoren M, Peake J. Cashew nut allergy is associated with a high risk of anaphylaxis. Arch Dis Child 2005;90:1084-5.
De Boissieu D, Dupont C. Natural course of sensitization to hen's egg in children not previously exposed to egg ingestion. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2006;38:113-7.
De Leon MP, Drew AC, Glaspole IN, Suphioglu C, O'Hehir RE, Rolland JM. IgE cross-reactivity between the major peanut allergen Ara h 2 and tree nut allergens. Mol Immunol 2007;44:463-71.
Dousma M, Wierdsma N, Van Ede J, Van Buuren S, Heijmans HS, De Vries TW. Dieting in children: a population-based study in children aged between 9 and 12 years. Acta Paediatr 2007;96:273-5.
Dreskin SC. Genetics of food allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2006;6:58-64.
Edwards AM. Oral sodium cromoglycate: its use in the management of food allergy. Clin Exp Allergy 1995;25 Suppl 1:31-3.
Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. Allergy 2001a;56:403-11.
Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. Allergy 2001b;56:393-402.

H&W 10 10.indb 550 21-09-10 14:36

Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol 2000;11:95-100.
Eigenmann PA, Caubet JC, Zamora SA. Continuing food-avoidance diets after negative food challenges. Pediatr Allergy Immunol 2006;17:601-5.
Eigenmann PA, Frossard CP. The T lymphocyte in food-allergy disorders. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003;3:199-203.
Eller E, Kjaer HF, Host A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. Allergy 2009;64:1023-9.
Ewan PW, Clark AT. Efficacy of a management plan based on severity assessment in longitudinal and case-controlled studies of 747 children with nut allergy: proposal for good practice. Clin Exp Allergy 2005;35:751-6.
Fleischer DM. The natural history of peanut and tree nut allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2007;7:175-81.
Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. The natural progression of peanut allergy: Resolution and the possibility of recurrence. J Allergy Clin Immunol 2003;112:183-9.
Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. Allergy 2006;61:370-4.
Fox AT, Du Toit G, Lang A, Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:566-9.
Garcia-Ara MC, Boyano-Martinez MT, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz MF, Martin-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. Clin Exp Allergy 2004;34:866-70.
Gerth van Wijk R, Van Cauwenberge PB, Johansson SGO. Herziene terminologie voor allergie en verwante aandoeningen. Ned Tijdschr Geneeskd 2002;146:2289-93.
Gezondheidsraad. Voedselallergie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007.
Green PH, Jabri B. Coeliac disease. Lancet 2003;362:383-91.
Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. Pediatrics 2008;121:183-91.
Guajardo JR, Plotnick LM, Fende JM, Collins MH, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. J Pediatr 2002;141:576-81.
Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. A 3-year follow-up in 250 children: food allergy and high risk of respiratory symptoms. Arch Dermatol 1992;128:187-92.
Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age. Allergy 2000;55:240-5.
He T, Venema K, Priebe MG, Welling GW, Brummer RJ, Vonk RJ. The role of colonic metabolism in lactose intolerance. Eur J Clin Invest 2008;38:541-7.
Heine RG. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. Pediatr Allergy Immunol 2008a;19:383-91.
Heine RG, Tang ML. Dietary approaches to the prevention of food allergy. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008b;11:320-8.
Heine RG, Verstege A, Mehl A, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B. Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. Pediatr Allergy Immunol 2006;17:213-7.
Henz BM. Urticaria: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Berlin: Springer, 1998.
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;37:808-22.
Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. BMJ 1999;318:164-7.
Ho MH, Wong WH, Heine RG, Hosking CS, Hill DJ, Allen KJ. Early clinical predictors of remission of peanut allergy in children. J Allergy Clin Immunol 2008;121:731-6.
Hol J, Van Leer EH, Elink Schuurman BE, De Ruiter LF, Samsom JN, Hop W, et al. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1448-54.
Hong X, Tsai HJ, Wang X. Genetics of food allergy. Curr Opin Pediatr 2009;21:770-6.
Hospers IC, De Vries-Vrolijk K, Brand PLP. Dubbelblinde placebogecontroleerde koemelkprovocaties bij kinderen met vermeende koemelkallergie, in een algemeen ziekenhuis: diagnose verworpen bij twee derde van de kinderen. Ned Tijdschr Geneeskd 2006;150:1292-7.
Host A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vazquez C, Dreborg S, Eigenmann PA et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? Allergy 2003;58:559-69.
Host A, Halken S. Hypoallergenic formulas – when, to whom and how long: after more than 15 years we know the right indication! Allergy 2004;59 Suppl 78:45-52.
Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. Pediatr Allergy Immunol 2002;13 Suppl 15:23-8.
Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Arch Dis Child 1999;81:80-4.
Hourihane JO, Roberts SA, Warner JO. Resolution of peanut allergy: case-control study. BMJ 1998;316:1271-5.
Husby S. Food allergy as seen by a paediatric gastroenterologist. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;47 Suppl 2:S49-S52.
Ireland-Jenkin K, Wu X, Heine RG, Cameron DJ, Catto-Smith AG, Chow CW. Oesophagitis in children: reflux or allergy? Pathology 2008;40:188-95.
Isolauri E, Sutas Y, Salo MK, Isosomppi R, Kaila M. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. J Pediatr 1998;132:1004-9.
Jakobsson I, Lindberg T. Cow's milk proteins cause infantile colic in breast-fed infants: a double-blind crossover study. Pediatrics 1983;71:268-71.
Jansen JJ, Kardinaal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. J Allergy Clin Immunol 1994;93:446-56.
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.
Jyonouchi H. Non-IgE mediated food allergy. Inflamm Allergy Drug Targets 2008;7:173-80.
Kerkhof M, Wijga A, Smit HA, De Jongste JC, Aalberse RC, Brunekreef B, et al. The effect of prenatal exposure on total IgE at birth and sensitization at twelve months and four years of age: The PIAMA study. Pediatr Allergy Immunol 2005;16:10-8.
Kerner JA, Jr. Use of infant formulas in preventing or postponing atopic manifestations. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997;24:442-6.
Kjaer HF, Eller E, Host A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of allergic diseases in an unselected group of 6-year-old children. The DARC birth cohort study. Pediatr Allergy Immunol 2008;19:737-45.
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;140:219-24.
Kneepkens CMF, Meijer Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. Eur J Pediatr 2009;168:891-6.
Kneepkens CMF, Norbruis OF. Eosinofiele gastrointestinale syndromen. Werkboek Kinderallergologie. Amsterdam: VU Uitgeverij, 2006. p. 145-9.
Kneepkens CMF, Van Drongelen KI, Aarsen CJE. Landelijke standaard voedselallergie bij zuigelingen: Standaard voor de diagnose, behandeling en preventie van voedselallergie bij zuigelingen op het consultatiebureau. Den Haag: Voedingscentrum/Landelijke Vereniging voor Thuiszorg, 2005. http://webshop.voedingscentrum.nl/webshop/showfile.aspx?pdf=080.pdf&filetype=filePath, geraadpleegd juli 2010.
Komata T, Soderstrom L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1272-4.
Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD000133.
Laan MP, Baert MR, Bijl AM, Vredendaal AE, De Waard-Van der Spek FB, Oranje AP, et al. Markers for early sensitization and inflammation in relation to clinical manifestations of atopic disease up to 2 years of age in 133 high-risk children. Clin Exp Allergy 2000;30:944-53.
Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1331-6.
Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. N Engl J Med 2003;348:977-85.
Lam HY, Van Hoffen E, Michelsen A, Guikers K, Van der Tas CH, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Cow's milk allergy in adults is rare but severe: both casein and whey proteins are involved. Clin Exp Allergy 2008;38:995-1002.
Lannero E, Wickman M, Van Hage M, Bergstrom A, Pershagen G, Nordvall L. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. Thorax 2008;63:172-6.
Larramendi CH, Martin EM, Pascual MC, Fiandor A, Diaz-Pena JM. Possible consequences of elimination diets in asymptomatic immediate hypersensitivity to fish. Allergy 1992;47:490-4.
Le TM, Van Hoffen E, Pasmans SG, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC. Suboptimal management of acute food-allergic reactions by patients, emergency departments and general practitioners. Allergy 2009;64:1227-8.
Levy Y, Levy A, Zangen T, Kornfeld L, Dalal I, Samuel E, et al. Diagnostic clues for identification of nonorganic vs organic causes of food refusal and poor feeding. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;48:355-62.
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.

H&W 10 10.indb 551 21-09-10 14:36

Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:217-26.
Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:93-103.
Lucassen P. Infantile colic. Clin Evid (Online) 2007. Pii: 0309.
Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A, Brandt L, Granath F. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. JAMA 2009;302:1171-8.
Ma S, Sicherer SH, Nowak-Wegrzyn A. A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. J Allergy Clin Immunol 2003;112:784-8.
Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt J. Immunology. 7th ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier, 2006.
McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. Lancet 2007;370:1560-7.
Monti G, Muratore MC, Peltran A, Bonfante G, Silvestro L, Oggero R, et al. High incidence of adverse reactions to egg challenge on first known exposure in young atopic dermatitis children: predictive value of skin prick test and radioallergosorbent test to egg proteins. Clin Exp Allergy 2002;32:1515-9.
Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. Clin Exp Allergy 2003;33:1033-40.
Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. Allergy 2007;62:857-71.
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Coeliac disease. Recognition and assessment of coeliac disease (2009). http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG86FullGuideline.pdf. 24-12-2009.
Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2008. http://www.mdl.nl/uploads/240/442/richtlijn_Coeliakie_definitief.pdf, geraadpleegd juli 2010.
Niggemann B, Beyer K. Pitfalls in double-blind, placebo-controlled oral food challenges. Allergy 2007;62:729-32.
Niggemann B, Celik-Bilgili S, Ziegert M, Reibel S, Sommerfeld C, Wahn U. Specific IgE levels do not indicate persistence or transience of food allergy in children with atopic dermatitis. J Investig Allergol Clin Immunol 2004;14:98-103.
Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT) – a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. Allergy 2000;55:281-5.
Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 1999;29:91-6.
Noakes P, Taylor A, Hale J, Breckler L, Richmond P, Devadason SG, et al. The effects of maternal smoking on early mucosal immunity and sensitization at 12 months of age. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:118-27.
Noimark L, Cox HE. Nutritional problems related to food allergy in childhood. Pediatr Allergy Immunol 2008;19:188-95.
Ortolani C, Pastorello EA. Food allergies and food intolerances. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006;20:467-83.
Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD003664.
Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. Cochrane Database Syst Rev 2007;CD006475.
Osterballe M, Bindslev-Jensen C. Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship? J Allergy Clin Immunol 2003;112:196-201.
Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. The clinical relevance of sensitization to pollen-related fruits and vegetables in unselected pollen-sensitized adults. Allergy 2005a;60:218-25.
Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Host A, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. Pediatr Allergy Immunol 2005b;16:567-73.
Osterballe M, Mortz CG, Hansen TK, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in young adults. Pediatr Allergy Immunol 2009:20:686-92.
Ozol D, Mete E. Asthma and food allergy. Curr Opin Pulm Med 2008;14:9-12.
Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, Savelkoul HF, Pereira RR, Buitelaar JK. A randomised controlled trial into the effects of food on ADHD. Eur Child Adolesc Psychiatry 2009;18:12-9.
Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. J Allergy Clin Immunol 2005;116:884-92.
Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:285-90.
Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. J Allergy Clin Immunol 2001;108:720-5.
Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2001;107:548-53.
Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2007;120:638-46.
Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. Clin Exp Allergy 2001;31:423-9.
Sabra A, Bellanti JA, Rais JM, Castro HJ, De Inocencio JM, Sabra S. IgE and non-IgE food allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90:71-6.
Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. J Allergy Clin Immunol 2001;107:891-6.
Sampson HA. Clinical practice. Peanut allergy. N Engl J Med 2002;346:1294-9.
Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1984;74:26-33.
Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol 2006;117:391-7.
Savage JH, Limb SL, Brereton NH, Wood RA. The natural history of peanut allergy: Extending our knowledge beyond childhood. J Allergy Clin Immunol 2007a;120:717-9.
Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. J Allergy Clin Immunol 2007b;120:1413-7.
Schab DW, Trinh NH. Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials. J Dev Behav Pediatr 2004;25:423-34.
Schade RP, Meijer Y, Pasmans SGMA, Knulst AC. Dubbelblinde placebogecontroleerde koemelkprovocatie voor de diagnostiek van koemelkallergie bij zuigelingen en kinderen. Ned Tijdschr Geneeskd 2002;146:1739-42.
Schroeder A, Kumar R, Pongracic JA, Sullivan CL, Caruso DM, Costello J, et al. Food allergy is associated with an increased risk of asthma. Clin Exp Allergy 2009;39:261-70.
Schweizer JJ, Von Blomberg BM, Bueno de Mesquita HB, Mearin ML. Prevalentie van gediagnosticeerde en ongediagnosticeerde coeliakie in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149.
Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. J Allergy Clin Immunol 2004;114:387-91.
Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. J Allergy Clin Immunol 2001a;108:881-90.
Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. Pediatrics 1998;102:e6.
Sicherer SH, Furlong TJ, Munoz-Furlong A, Burks AW, Sampson HA. A voluntary registry for peanut and tree nut allergy: characteristics of the first 5149 registrants. J Allergy Clin Immunol 2001b;108:128-32.
Sicherer SH, Sampson HA. 9. Food allergy. J Allergy Clin Immunol 2006;117:S470-S475.
Sinagra JL, Bordignon V, Ferraro C, Cristaudo A, Di Rocco M, Amorosi B, et al. Unnecessary milk elimination diets in children with atopic dermatitis. Pediatr Dermatol 2007;24:1-6.
Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2001;107:367-74.
Smits-Wintjens VEHJ, Zwart P, Brand PLP. Veronderstelde koemelkeiwitovergevoeligheid bij excessief huilende zuigelingen. Ned Tijdschr Geneeskd 2000;144:2285-7.
Snijders BE, Thijs C, Van Ree R, Van den Brandt PA. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. Pediatrics 2008;122:e115-e122.
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.
Spergel JM, Beausoleil JL, Pawlowski NA. Resolution of childhood peanut allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;85:473-6.
Tarini BA, Carroll AE, Sox CM, Christakis DA. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:502-7.
Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. Pediatr Allergy Immunol 2000;11:162-7.
Thong BY, Hourihane JO. Monitoring of IgE-mediated food allergy in childhood. Acta Paediatr 2004;93:759-64.
Tolboom JJ. Gestoorde lactoseresorptie bij Rotterdamse schoolkinderen uit verschillende etnische groepen. Ned Tijdschr Geneeskd 1987;131:2277.
Tsai HJ, Kumar R, Pongracic J, Liu X, Story R, Yu Y, et al. Familial aggregation of food allergy and sensitization to food allergens: a family-based study. Clin Exp Allergy 2009;39:101-9.
Van der Gugten AC, Den Otter M, Meijer Y, Pasmans SG, Knulst AC, Hoekstra MO. Usefulness of specific IgE levels in predicting cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol

H&W 10 10.indb 552 21-09-10 14:36

2008;121:531-3.
Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. Arch Dis Child 2007;92:902-8.
Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K, Blacker B, Bock SA. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. J Pediatr 2000;137:749-55.
Vanto T, Helppila S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. J Pediatr 2004;144:218-22.
Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Koivikko A, Koskinen P, et al. The patch test, skin prick test, and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants. Allergy 1999;54:837-42.
Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. Pediatr Allergy Immunol 2006a;17:356-63.
Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Roberts G, Higgins B, et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. J Allergy Clin Immunol 2006b;117:1118-24.
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.
Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B, et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. Allergy 2008;63:354-9.
Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. Clin Exp Allergy 2005;35:1220-6.
Vlieg-Boerstra BJ, Bijleveld CM, Van der Heide S, Beusekamp BJ, Wolt-Plompen SA, Kukler J, et al. Development and validation of challenge materials for double-blind, placebo-controlled food challenges in children. J Allergy Clin Immunol 2004;113:341-6.
Vlieg-Boerstra BJ, Dubois AE, Van der Heide S, Bijleveld CM, Wolt-Plompen SA, Oude Elberink JN, et al. Ready-to-use introduction schedules for first exposure to allergenic foods in children at home. Allergy 2008;63:903-9.
Vlieg-Boerstra BJ, Melse-Velema PA. Diëtistische begeleiding bij stagnerende introductie van bijvoeding bij jonge kinderen. Ned Tijdschr Diëtisten 1998;53:228-32.
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.
Wang J, Sampson HA. Food anaphylaxis. Clin Exp Allergy 2007;37:651-60.
Webber CM, England RW. Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic, and therapeutic challenge. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;104:101-8.
Wensink M, Timmer C, Brand PL. Constitutioneel eczeem bij kinderen wordt niet veroorzaakt door voedselallergie. Ned Tijdschr Geneeskd 2008;152:4-9.
Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rance F, Turjanmaa K, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. Allergy 2007;62:723-8.
Williams LW. Skin testing and food challenges for the evaluation of food allergy. Curr Allergy Rep 2001;1:61-6.
Wood RA. The natural history of food allergy. Pediatrics 2003;111:1631-7.
Woods RK, Stoney RM, Raven J, Walters EH, Abramson M, Thien FC. Reported adverse food reactions overestimate true food allergy in the community. Eur J Clin Nutr 2002;56:31-6.
Worm M, Forschner K, Lee HH, Roehr CC, Edenharter G, Niggemann B, et al. Frequency of atopic dermatitis and relevance of food allergy in adults in Germany. Acta Derm Venereol 2006;86:119-22.
Yun J, Katelaris C. Food allergy in adolescents and adults. Intern Med J 2009;39:475-8.
Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA, Burks AW, Jr., Harden K, Noone S, et al. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. J Pediatr 1999;134:614-22.
Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, et al. Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study. Allergy 2004;59:338-45.

H&W 10 10.indb 553 21-09-10 14:36

Bij de NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid

De herziening van de NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid bij zuigelingen heeft vijftien jaar op zich laten wachten. De standaard bevat nu een zinvolle uitbreiding met de leeftijdsgroepen oudere kinderen en volwassenen. Daardoor is er nu ook meer aandacht voor andere overgevoeligheden dan de lactose-intolerantie. En er is plaats ingeruimd voor coeliakie, een aandoening waarbij de huisarts tot nu toe weinig onderbouwing voor zijn handelen had.

Bakerpraatjes?

Met deze standaard worden enkele vooronderstellingen ontzenuwd. Zo geeft langdurige borstvoeding geen bescherming tegen voedselallergie. Ook leidt uitstel van vaste voeding niet tot minder optreden van voedselovergevoeligheid. De aanwezigheid van eczeem of astma is geen reden om uitgebreide diëten aan te bevelen. Ook zijn er onvoldoende aanwijzingen om suikers, voedingsadditieven of kleurstoffen te beperken ter behandeling van druk gedrag, ADHD of overmatig huilen. In de geciteerde onderzoeken wordt wel enig verband gevonden, maar er waren te veel methodologische tekortkomingen om een duidelijke relatie te kunnen aantonen en daarmee dieetadviezen te onderbouwen. Ten slotte blijkt bloedonderzoek (sIgE) op voedselovergevoeligheid niet betrouwbaar. Bij de diagnostiek van coeliakie zijn bloedonderzoeken overigens wel relevant.

Materialen bij de standaard

Er is een duidelijk verschil tussen het wérkelijke en het door de ouders verméénde bestaan van voedselovergevoeligheid bij kinderen. Van de door ouders ingeschatte overgevoeligheid is tot 10% reëel. Dit leidt tot uitgebreide diëten en leefregels met veel maatschappelijke consequenties. Aan de huisarts de taak om daaraan tegenwicht te bieden met een provocatietest. Bij de standaard komt een handleiding voor een dergelijke (open) provocatietest, met een dagboek waarin de ouders hun bevindingen kunnen vastleggen. Het is de bedoeling deze handleiding digitaal te koppelen aan de standaard.

Tegen de achtergrond van (vermeende) voedselovergevoeligheid kan de huisarts zijn voorlichting aanvullen met een viertal NHG-Patiëntenbrieven:

- Voedselovergevoeligheid Algemeen
- Voedselovergevoeligheid bij zuigelingen en peuters
- Coeliakie
- Glutenvrij eten bij coeliakie (met een broodrecept)

De patiëntenbrieven kunt u vinden op www.nhg.org. Over voedselovergevoeligheid verschijnt in de komende jaargang een Programma voor Individuele Nascholing.

Bij de LESA Dysplastische Heupontwikkeling

Risico's in kaart

In een normpraktijk van 2350 patiënten worden jaarlijks zo'n 30 kinderen geboren. Bij gemiddeld 1 van hen kan een dysplastische heupontwikkeling worden aangetoond, die in 85% van de gevallen spontaan geneest. Voor de jeugdarts en huisarts is het belangrijk dysplastische heupontwikkeling te signaleren en daarop afgestemd de juiste kinderen te verwijzen en de goede nazorg te verlenen. Een familiaire belasting speelt een rol, zoals coxartrose op jonge leeftijd. Een verhoogd risico is er ook bij kinderen met dysmorfe kenmerken en bij kinderen die zijn geboren in een stuitligging.

Verwijzing en voorlichting

Belangrijk in deze LESA is de rechtstreekse verwijzing door de jeugdarts naar de (kinder)orthopeed dan wel diens rechtstreekse aanvraag van een echo/röntgen. De indicaties daarvoor worden overzichtelijk samengevat in een tabel. De rechtstreekse verwijzing vraagt om afstemming van de berichtgeving tussen huisarts en jeugdarts en om terugrapportage van de specialist naar beide behandelaars.

Bij de voorlichting kunnen huisarts en jeugdarts gebruikmaken van de NHG-Patiëntenbrief *Afwijkingen in de ontwikkeling van de kinderheup*. Ouders van kinderen met een dysplastische heupontwikkeling kunnen terecht op de website van de patiëntenvereniging: www.heupafwijkingen.nl.

Nieuwe NHG-Kaderopleiding *Bewegingsapparaat*

Klachten van het bewegingsapparaat komen vaak voor in de huisartsenpraktijk, maar de kennis over deze aandoeningen, de kwaliteit van zorg en de doelmatigheid op dit gebied zijn nog niet optimaal. De NHG-Kaderopleiding *Bewegingsapparaat* wil de kennis van de huisarts over dit onderwerp verbreden en verdiepen, van acute sportletsels tot chronische pijnklachten van het bewegingsapparaat. De kaderhuisarts kan als consulent of docent fungeren of onderzoek initiëren of begeleiden. De opleiding start in april 2011 en wordt georganiseerd door de afdeling Huisartsgeneeskunde van het Erasmus MC te Rotterdam.

Geïnteresseerden kunnen terecht bij:

- Gerrit-Jan Vrielink; g.vrielink@erasmusmc.nl
- Patrick Bindels; p.bindels@erasmusmc.nl
- Sita Bierma; s.bierma-zeinstra@erasmusmc.nl
- John van Ochten; j.vanochten@erasmusmc.nl

In H&W is ruimte gereserveerd voor de implementatie van onderwerpen die elders in dit nummer worden besproken. Louwrens Boomsma (l.boomsma@nhg.org) vat de NHG-inbreng samen.

H&W 10 10.indb 554 21-09-10 14:36

Borstvoeding met dieet

Geen beginnerskindje!

Amber is geboren met een keizersnee, en na vijf dagen ziekenhuis mag ze als gezonde, flinke baby mee naar huis. Het is ons eerste kind, maar ze blijkt bepaald geen baby voor beginners! Ze huilt veel, dag en nacht. Het is november, maar toch lijkt ze zich lekkerder te voelen in luchtige kleding. Ze wordt rustig van blazen in haar gezichtje, of als we met haar rondlopen zodat een luchtstroom langs haar lijfje gaat.

Waarom huilt ze zoveel? Ze zit al heel snel onder de uitslag, maar waardoor krijgt ze die? Amber krijgt borstvoeding en dat is toch het beste wat je een kind kan geven? Ik eet niets van de lijst met producten die door het consultatiebureau worden afgeraden. Is er iets niet goed met ons meisje?

Bij de kinderarts

Na een paar maanden komen we bij de kinderarts in het ziekenhuis, die haar helemaal onderzoekt. Zijn eerste bevindingen lijken allemaal normaal, maar hij laat ook bloed afnemen om te zien of ze misschien ergens allergisch voor is. Hij zegt: 'Zo'n jong kind heeft meestal alleen een intoleratie voor voedsel, dus de kans is klein dat er iets uit zal komen. Ik zit – zelf half huilend – met een huilende baby op schoot, bij wie heel langzaam bloed wordt afgetapt.

De volgende week zitten we weer bij de kinderarts. Amber is erg allergisch voor heel veel voedingsstoffen. Van de lijst met geteste producten is er maar één waar ze geen problemen mee heeft: kippeneiwit. De rest heeft een score van 1 (lichte allergie) tot 5 (levensbedreigend). Pinda scoort 5, koemelkeiwit en lactose 4. Ze heeft in die paar maanden die allergie opgebouwd via mijn borstvoeding, of misschien al een beetje in mijn buik.

'Je eet te lekker', zegt de kinderarts. 'Blijf haar zo lang mogelijk borstvoeding geven, maar volg wel een dieet. Eet niets waar je kind allergisch voor is. Gebruik geen kruiden, hooguit een beetje zout en peper op je vlees. Zorg dat ze geen kippeneiwit krijgt, want dan wordt ze daar waarschijnlijk ook allergisch voor.'

Wat wel en wat niet

Een diëtiste bouwt een lijst met me op van producten die wél mogen, want een lijst van wat níét mag wordt te lang. Thuis gaan we gescheiden koken en eten. Voor mij geen pinda(olie) meer, niets dat plantaardige olie bevat, niets waarin melk is verwerkt. Dus ook geen gewoon brood, dat immers broodverbeteraar en dus melk bevat. Ik mag wel sojamelk. En op mijn zuurdesembrood smeer ik palmvet. De reformwinkel krijgt er een trouwe bezoekster bij.

Als ik de sojamelk noem tegen de kinderarts, bromt die: 'Niet te veel! Een heel groot percentage van de kinderen die allergisch zijn voor melk, worden dat ook voor soja als dat compleet als vervanging wordt gebruikt.'

Wanhoop thuis

Drie maanden na de bevalling ben ik weer gaan werken. Het is zwaar: een fulltime baan en tweemaal per dag melk afkolven. Elke nacht worden we om de twee uur wakker van een huilend kind dat wil worden rondgedragen, koelte op haar huid wil voelen, troost nodig heeft voor de jeuk die maar niet overgaat. 's Morgens vroeg op weg naar mijn werk kan ik mijn ogen al nauwelijks openhouden. Op een nacht slaat mijn man zijn knokkels kapot op de muur als we weer eens worden gewekt door Ambers gehuil. Het is zo frustrerend dat je zo weinig voor je kind kan doen. Na die nacht gaat hij af en toe op zolder slapen, om een paar uur extra slaap te pakken.

Tijdvretertje...

Regelmatig zitten we in het ziekenhuis. Voor controle, voor onderzoek, voor besprekingen hoe het verder moet gaan. Helaas kun je geen exacte tijd afspreken, dus vaak ben ik een hele dag kwijt voor een overleg of onderzoek dat maximaal een uur duurt. Ook inentingen verlopen niet normaal. Zo wordt Amber een dag opgenomen in het ziekenhuis voor een BMR-prik, waarbij ze eerst wordt volgeplakt met controlemateriaal zodat kan worden ingegrepen als het nodig is.

Aan het eind van dat eerste jaar heb ik nog maar een paar vakantiedagen over en dat komt vooral doordat mijn werkgever er mild mee omgaat…

Langzaam bergopwaarts

Het gaat steeds beter met ons meisje. De meeste jeukplekken verdwijnen, ze groeit goed en is meestal vrolijk. Als ze acht maanden is, vraag ik de kinderarts hoe lang ik nog borstvoeding moet geven. Hij zegt: 'Een kind kan makkelijk twee jaar op alleen borstvoeding leven.'

Twee jaar is wel wat lang voor iemand met een 40-urige werkweek en de kinderarts ziet ook wel hoe mager ik word. Hij stelt voor eens te kijken hoe Amber reageert op Frisopep2. Dat gaat goed, en langzaam bouw ik de borstvoeding af. Amber is iets meer dan een jaar oud als ze de laatste borstvoeding krijgt. Heel langzaam proberen we dan andere voedingsstoffen te introduceren, steeds met een paar lepeltjes per keer.

Onverwachte voordelen

Gek genoeg heb ik na die laatste borstvoeding niet meteen een berg 'verboden middelen' naar binnen geslagen. Na zo'n lange periode flauw, ongekruid eten, met maar bar weinig variatie, heb je geen behoefte aan plotseling heel kruidig eten. Ik taalde zelfs nauwelijks meer naar chocola en daar kon ik voordien toch fikse hoeveelheden van wegwerken. Alles gaat langzaam en met mate. Bij ieder kruidje, elk snufje peper, krijg ik tranen in mijn ogen van de scherpte. Het eerste wat weer echt aantrekkelijk werd, was fruit.

Het weer 'normaal' gaan eten heb ik dus langzaam opgebouwd. Bovendien bleek dat strikte dieet voor mijzelf onverwachte voordelen te hebben. Zo wordt je huid werkelijk práchtig – zonder jeuk, zonder plekjes – als je afziet van alle rommel die we normaal naar binnen slaan. En ook is het heel fijn dat de muggen je niet meer lusten. Ieder nadeel heeft dus zijn voordeel!

H&W nodigt bij iedere nieuwe standaard een patiënt uit om over zijn ervaringen te vertellen.

H&W 10 10.indb 555 21-09-10 14:36

Verbetert feedback van patiënten de consultvaardigheden van huisartsen-in-opleiding?

Marcel Reinders, Nettie Blankenstein, Henriëtte van der Horst, Dirk Knol, Piet Schoonheim, Harm van Marwijk

Inleiding

Het belang van adequaat communicerende artsen is alom erkend omdat er een relatie bestaat met enkele belangrijke uitkomsten van zorg, zoals verhoogde patiënttevredenheid, therapietrouw, symptoomverlichting en reductie van gezondheidszorgkosten.[1,2] In Nederland zijn twijfels ontstaan over de kwaliteit van het reguliere onderwijs in communicatievaardigheden voor artsen in opleiding tot specialist huisartsgeneeskunde (aios), omdat er geen sprake was van verbetering in de consultvoering.[3] Een focus op het nieuwe competentiegerichte onderwijs[4] en mogelijkheden voor zelfsturend onderwijs[5] in een op de praktijk gebaseerde leeromgeving zijn tegenwoordig gangbare thema's in onderwijsprogramma's. Het is nog niet duidelijk in hoeverre deze nieuwe onderwijsprincipes aios daadwerkelijk helpen bij het verbeteren van hun consultvaardigheden.

Een veelbelovende educatieve methode is feedback van patiënten op consultvaardigheden van praktiserende artsen. Beoordeling van vaardigheden en het ontvangen van feedback hebben een sterk motiverende werking in het leerproces.[6,7] Aios krijgen doorgaans geregeld feedback van hun opleiders of docenten, maar het is de patiënt die de aios geconsulteerd heeft en theoretisch dus in een goede positie verkeert om feedback te geven. Om die reden zou feedback door patiënten als educatieve methode in de opleiding moeten worden opgenomen.[3,8,9]

De toegepaste interventies met patiëntenfeedback lopen sterk uiteen. De meest praktische methode betreft het gebruik van een vragenlijst.[10-14] Andere toegepaste methoden zijn: individuele coaching van aios, waarbij de verzamelde resultaten van patiëntenenquêtes/-interviews worden besproken[8,9] of gepresenteerd in een rapport,[15] of groepsgewijze discussies over de resul-

Samenvatting

Reinders ME, Blankenstein NH, Van der Horst HE, Knol D, Schoonheim PL, Van Marwijk HWJ. Verbetert feedback van patiënten de consultvaardigheden van huisartsen-in-opleiding? Huisarts Wet 2010;53(10):556-61.

Inleiding Het doel van dit onderzoek is vast te stellen of een programma met feedback door patiënten dat is toegevoegd aan het bestaande onderwijs in arts-patiëntcommunicatie tot betere consultvaardigheden leidt van artsen-in-opleiding tot specialist huisartsgeneeskunde (aios). We wilden ook nagaan of procesmaten, zoals de intensiteit van deelname aan het programma, het effect van de interventie beïnvloeden.

Methoden In het kader van een gecontroleerde trial in 2006 volgde een subcohort van eerstejaars-aios van het VUmc een trainingsprogramma in patiëntenfeedback, dat was toegevoegd aan het reguliere onderwijs in arts-patiëntcommunicatie (interventiegroep, n = 23). Een subcohort volgde alleen het reguliere onderwijs (controlegroep, n = 30). Gestandaardiseerde simulatiepatiënten bezochten de praktijken en maakten video-opnamen van de consulten als beginmeting en na drie maanden (na de interventie). We wezen de video-opnamen gerandomiseerd toe aan acht getrainde docenten voor beoordeling aan de hand van de MAAS-Globaal (scores van 0-6). We analyseerden de resultaten met een multiniveau, lineair regressiemodel.

Resultaten De gegevens van 50 aios waren beschikbaar voor follow-upanalyse. Aios in zowel de interventiegroep als in de controlegroep verbeterden hun consultvaardigheden: de gemiddelde begin- en follow-upscores van de MAAS-Globaal waren respectievelijk 3,29 (sd 0,75) en 3,54 (sd 0,66), voor alle aios (p = 0,047). De verbetering in MAAS-Globaal-score in de interventiegroep verschilde niet significant van die in de controlegroep. Uit de subgroepanalyse bleek dat de consultvaardigheden van de actiefst deelnemende aios het meest verbeterden.

Conclusie Hoewel de uitgangswaarden reeds hoog waren, verbeterden de consultvaardigheden in beide groepen significant. Dit is op zich geruststellend voor de huidige onderwijsmethoden. Het programma met feedback door patiënten gaf geen extra verbetering in de consultvaardigheden, maar op grond van de subgroepanalyse kunnen we stellen dat een striktere implementatie van de interventie tot betere resultaten kan leiden.

VU Medisch Centrum, EMGO Institute for Health and Care Research, Van der Boechorststraat 7, 1081 BT Amsterdam: dr. M.E. Reinders, huisarts, onderzoeker; dr. A.H. Blankenstein, huisarts, senior onderzoeker; prof. dr. H.E. van der Horst, huisarts, hoofd afdeling huisartsgeneekunde; dr. D. Knol, statisticus; dr. H.W.J. van Marwijk, huisarts, senior onderzoeker. Afdeling Huisartsgeneeskunde: drs. P.L. Schoonheim, hoofd huisartsopleiding.

Correspondentie: marcel.reinders@vumc.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit onderzoek is een bewerkte vertaling van: Reinders ME, Blankenstein AH, Van der Horst HE, Knol DL, Schoonheim PL, Van Marwijk HW. Does patient feedback improve the consultation skills of general practice trainees? A controlled trial. Med Educ 2010;44:156-64. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

H&W 10 10.indb 556 21-09-10 14:36

Wat is bekend?

- Er is nog maar weinig bewijs in de bestaande literatuur voor de stelling dat feedback van patiënten effectief is bij de verbetering van consultvaardigheden van huisartsen-in-opleiding.

Wat is nieuw?

- De consultvaardigheden van het gehele cohort eerstejaars-aios verbeterden met een matige effectgrootte, gedurende de periode van gestructureerd onderwijs.
- Het trainingsprogramma in patiëntenfeedback gaf geen grotere verbetering in de consultvaardigheden dan het reguliere onderwijs in arts-patiëntcommunicatie.
- Striktere uitvoering van de interventie zal mogelijk leiden tot betere resultaten (verbetering in de consultvaardigheden), omdat de actief deelnemende groep aios zich meer verbeterde dan de groep aios die niet actief deelnam.

taten van feedback[16]. Er zijn echter geen duidelijke aanwijzingen welke van de methoden het beste is.[17]

Op grond van eerder onderzoek hebben we geconcludeerd dat de educatieve waarde van patiëntenfeedback gerelateerd is aan de (medische) inhoud van het consult.[18,19] Deelnemers waardeerden de specifieke, aan het consult gerelateerde feedback en vonden deze uitvoerbaar in de huisartsenopleiding. Hoewel enkele onderzoeken hebben gerapporteerd over de waardering van patiëntenfeedbackprogramma's,[9,18,20] is er nog slechts beperkt en tegenstrijdig bewijs voor de daadwerkelijke effecten op de verwerving of verbetering van consultvaardigheden.[12,15,21-24] Daarom vergelijken we in deze gecontroleerde trial het effect van een patiëntenfeedbackprogramma (interventie) met het reguliere communicatieonderwijs (controle). We hebben daarbij de volgende onderzoeksvragen gesteld:

- In welke mate verbeterden aios hun consultvaardigheden binnen de onderzoeksperiode?
- Leidt een patiëntenfeedbackprogramma tot meer verbetering in consultvaardigheden dan het reguliere communicatieonderwijs?
- Welke determinanten (kenmerken van aios, intensiteit van deelname aan het programma) hebben invloed op het effect van de interventie?

Methoden

Deelnemers

Alle eerstejaars-aios (cohort maart 2006) van het VUmc in Amsterdam kwamen in aanmerking voor inclusie. We sloten aios uit indien zij de opleiding definitief of tijdelijk beëindigd hadden vóór het tijdstip van de beginmeting of indien zij al eerder aan een patiëntenfeedbackprogramma hadden deelgenomen.

Allocatie

Omdat de opleiding van aios groepsgewijs en op vaste terugkomdagen plaatsvindt (5 groepen, met elk 7-13 aios), en ze soms gecombineerde groepen onderwijs krijgen, randomiseerden we op terugkomdagniveau. Ter voorkoming van contaminatie dichotomiseerden we aldus het cohort. Een onafhankelijke, geblindeerde medewerker verrichtte de allocatie van de subcohorten in de interventiegroep en de controlegroep.

Interventiegroep

Van september tot december 2006 nam de interventiegroep deel aan het patiëntenfeedbackprogramma, dat in 2005 ontwikkeld is op ons instituut.[18] Het programma stelt aios in staat gestructureerde feedback op hun consultvaardigheden te verkrijgen van patiënten aan de hand van een gevalideerde vragenlijst, de Patient Feedback questionnaire on Consultation skills (PFC),[19] een afgeleide van de Patient Perception of Patient-Centeredness questionnaire (PPPC). De PFC bevat zestien vragen (vierpuntsschaal) met betrekking tot onderwerpen van het competentieprofiel 'communicator' en heeft een hoge interne consistentie (Cronbach's alfa 0,89). Er bestaan twee versies: een patiëntversie voor feedback (*figuur* 1) en een artsversie voor zelfbeoordeling. Het programma vormde een aanvulling op het reguliere onderwijs in arts-patiëntcommunicatie en stond onder toezicht van docenten. Voorafgaand ontvingen de docenten instructies, een protocol en een checklist van de punten die in het programma aan de orde dienden te komen.

De interventie startte tijdens een terugkomdag met een instructieochtend. Het cursusmateriaal bestond uit digitale en gedrukte onderdelen. De aios konden met een simulatiepatiënt oefenen in het vragen om feedback en discussieerden onderling over de toepassing in de dagelijkse praktijk. Gedurende een periode van drie maanden dienden de aios feedback te vragen aan twintig patiënten van wie zij relevante feedback verwachtten te krijgen. Uit eerdere ervaringen bleek dat aios de verkregen patiëntenscores op de vragenlijsten vaak onrealistisch hoog vonden, en daardoor weinig educatief. Daarom werden de aios aangemoedigd juist na uitdagende consulten om feedback te vragen en de vragenlijsten vooral als educatief toegevoegde waarde te beschouwen. De patiënten voltooiden de PFC in de praktijk en retourneerden deze in een gesloten envelop aan de praktijkassistente. Aan de hand van de ontvangen feedback formuleerden de aios leerpunten, die zij in de artsversie van de PFC noteerden en met hun opleider bespraken. Aan het eind van het programma ontving het onderzoeksteam de vragenlijsten.

Controlegroep

De controlegroep nam niet deel aan het patiëntenfeedbackprogramma, maar volgde het reguliere onderwijs in arts-patiëntcommunicatie. Dat laatste bestaat uit op de praktijk gebaseerd ervaringsleren, onder toezicht van een huisarts-opleider, die feedback geeft op video-opnamen van consulten door de aios. Verder krijgen aios onderwijs tijdens terugkomdagen op de huisartsopleiding, waarin ze ongeveer 25% (2 uur) van de tijd besteden aan het ontwikkelen van consultvaardigheden.[3] De verschillende fasen in het consult, interviewtechnieken (samenvatten, reflecteren, structureren) en patiëntgerichte consultvoering maken hiervan onderdeel uit.

H&W 10 10.indb 557 21-09-10 14:36

Figuur 1 Patiëntenfeedbackvragenlijst over consultvaardigheden

	helemaal	grotendeels	een beetje	niet
1. In hoeverre heeft de dokter uw probleem vandaag met u besproken?	❑	❑	❑	❑
2. Bent u tevreden over de manier waarop de dokter uw probleem met u heeft besproken?	❑	❑	❑	❑
3. Gaf de dokter blijk dat hij/zij echt goed naar uw klachten heeft geluisterd?	❑	❑	❑	❑
4. In hoeverre heeft de dokter u uitleg gegeven over wat er aan de hand is?	❑	❑	❑	❑
5. Heeft de dokter u betrokken bij de beslissing hoe uw probleem aangepakt moet worden?	❑	❑	❑	❑
6. Gaf de dokter uitleg over de behandelingsmogelijkheden?	❑	❑	❑	❑
7. Heeft de dokter aan de orde gesteld of de behandeling voor u uitvoerbaar is?	❑	❑	❑	❑
8. Ging de dokter na of u de gegeven informatie en adviezen goed begrepen heeft?	❑	❑	❑	❑
9. Is de dokter ingegaan op uw persoonlijke omstandigheden die van invloed zijn op uw probleem?	❑	❑	❑	❑
10. Was er tijdens het bezoek een sfeer van vertrouwen?	❑	❑	❑	❑
11. Toonde de dokter zich betrokken bij uw probleem?	❑	❑	❑	❑
12. Nodigde de dokter u uit om al uw vragen te stellen over uw probleem?	❑	❑	❑	❑
13. Gaf de dokter begrijpelijke informatie en uitleg?	❑	❑	❑	❑
14. Bracht de dokter een heldere lijn in het beloop van het gesprek?	❑	❑	❑	❑
15. Hebt u nu een beter of een nieuw inzicht gekregen in uw probleem?	❑	❑	❑	❑
16. Heeft de dokter u een duidelijk advies gegeven?	❑	❑	❑	❑

Gegevensverzameling

We leidden drie simulatiepatiënten (professionele acteurs) op om zes consultscenario's van vergelijkbare complexiteit te spelen. Voorafgaand en na afloop van de interventieperiode bezochten zij de 53 praktijken (random) tijdens het spreekuur van de aios en maakten van elk consult (een consult per bezoek) een video-opname. We kondigden de bezoeken aan en de aios gaven hun toestemming voor deelname. De simulatiepatiënten wisten niet of aios tot de interventie- of controlegroep behoorden.

Metingen

Acht docenten van de huisartsopleiding VUmc (vijf gedragswetenschappers, drie huisartsen) beoordeelden de video-opnamen van de consulten met de simulatiepatiënten. Om standaardisatie van de metingen te vergroten, trainde een expert de docenten in het gebruik van de MAAS-Globaal (een scorelijst die een indruk geeft van de communicatievaardigheden en het vakinhoudelijk handelen van de arts). De docenten bestudeerden de handleiding en oefenden in het scoren van gestandaardiseerde video-opnamen. Na afloop van de follow-upmetingen verdeelden we alle video-opnamen (begin- en eindmetingen) door middel van een *random number generator* over de acht beoordelaars (docenten). Twee beoordelaars scoorden alle consulten tweemaal. Ze waren geblindeerd voor elkaars scores en wisten niet of aios tot de interventie- of de controlegroep behoorden.

Primaire uitkomstmaat (MAAS-Globaal-score)

De primaire uitkomstmaat was de beoordeling van de consultvaardigheden met de MAAS-Globaal.[25,26] Wij maakten gebruik van elf onafhankelijke items met betrekking tot communicatieve vaardigheden (zevenpuntsschaal: 0 = afwezig, 6 = uitstekend). De eindscore was de opgetelde score van de afzonderlijke items, gedeeld door 11.

Evaluatieformulier

Aan het einde van de onderzoeksperiode vulden de aios een evaluatieformulier in, dat naast vragen over aios-kenmerken (leeftijd, geslacht, werkervaring als arts, de praktijklocatie en Nederlands als eerste taal) vragen bevatte over de intensiteit van de deelname en het opvoeren van patiëntenfeedback als leergesprek met de huisartsopleider.

De resultaten van de Landelijke Huisartsgeneeskundige Kennistoets (peildatum oktober 2006) dienden als maat voor de verworven kennis van aios. Een score lager dan het gemiddelde - 1 sd beschouwden we als onvoldoende.

Procesmetingen

De intensiteit van deelname aan het programma relateerden we aan: a) het aantal verzamelde PFC's, b) het aantal geformuleerde leerpunten en c) het gegeven of het thema patiëntenfeedback in het leergesprek met de huisarts-opleider was opgenomen. We gaven deze weer in gedichotomiseerde scores (maximale score = 3, minimale score = 0) (*tabel* 1).

Statistische methoden

We gebruikten een multiniveau lineaire regressieanalyse met *fixed*

Tabel 1 Participatie van aios en consultvaardigheden (interventiegroep)

Procesmetingen	n	MAAS-Globaal-beginscore (sd)	MAAS-Globaal-follow-upscore (sd)	Gedichotomiseerde score
Aantal ontvangen PFC's				
– ≥ 10	12	3,17 (0,73)	3,41 (0,65)	1
– < 10	10	3,43 (0,76)	3,50 (0,54)	0
Aantal geformuleerde leerpunten				
– ≥ 10	13	3,13 (0,63)	3,48 (0,79)	1
– < 10	9	3,37 (0,80)	3,43 (0,48)	0
Leergesprekken met opleider				
– ja	11	3,08 (0,74)	3,45 (0,68)	1
– nee	8	3,66 (0,59)	3,33 (0,44)	0

aios = huisarts-in-opleiding; sd = standaarddeviatie; PFC = Patient Feedback questionnaire of Consultation skills

H&W 10 10.indb 558 21-09-10 14:36

effects (onderzoeksgroep) en random-effecten (interventie, aios) om individuele veranderingen in de MAAS-Globaal-scores tussen begin- en follow-upmetingen te bepalen ($p < 0,05$ beschouwden we als significant). Een bijkomend voordeel van een *mixed model*-analyse van longitudinale gegevens is dat alle metingen worden gebruikt. Bij een tweede multiniveau lineaire regressieanalyse onderzochten we het effect van de procesmaten op het verschil in de MAAS-Globaal-scores in de tijd.

De effectgrootte (*d*) bepaalden we door het verschil in begin- en follow-upscores van de MAAS-Globaal te delen door de gepoolde standaarddeviatie. We beschouwden een *d* van 0,2 als een klein effect, een *d* van 0,5 als een matig effect en een *d* van 0,8 als een groot effect.[27]

Resultaten

Figuur 2 toont het stroomschema van de 60 eerstejaars-aios, van wie we 53 includeerden en toewezen aan de interventiegroep (n = 23) of de controlegroep (n = 30). Redenen voor exclusie waren: een ander opleidingsschema (n = 2), zwangerschapsverlof (n = 1), beëindiging van de opleiding (n = 2) of deelname aan een eerder patiëntenfeedbackprogramma (n = 2).

In de interventiegroep was één aios niet beschikbaar voor de beginmeting (maar deze nam wel deel aan het programma en de follow-upmeting) en één niet voor de follow-upmeting. Er was sprake van één protocolovertreding: deze aios hoefde vanwege de extra werklast niet deel te nemen aan het programma. In de controlegroep stopte een aios voortijdig met de opleiding en één was niet beschikbaar voor de follow-upmeting.

De analyse ging uit van het intention-to-treatprincipe, dat wil zeggen dat we het uitvoerden op basis van de oorspronkelijke groepssamenstelling en ongeacht het individuele niveau van deelname aan het programma.

De karakteristieken van de twee groepen zijn weergegeven in *tabel* 2. We verrichtten geen covariantieanalyse van baseline-variabelen.[28] De beginmetingen verzamelden we in een periode van drie weken in september 2006 en de follow-upmetingen verkregen we in een periode van drie weken in december 2006-januari 2007 (na drie maanden). Dit kwam overeen met de zesde en negende maand van de opleiding.

Primaire uitkomstmaat

Zoals blijkt uit *tabel* 3 bedroegen de gemiddelde begin- en follow-upscores van de MAAS-Globaal van alle aios respectievelijk 3,29 (sd 0,75) en 3,54 (sd 0,66) ($p = 0,047$). In de interventiegroep verbeterde de score respectievelijk van 3,25 (sd 0,73) tot 3,46 (sd 0,57), wat weinig verschilde van de score in de controlegroep, die verbeterde van 3,33 (sd 0,75) tot 3,59 (sd 0,73) ($p = 0,84$).

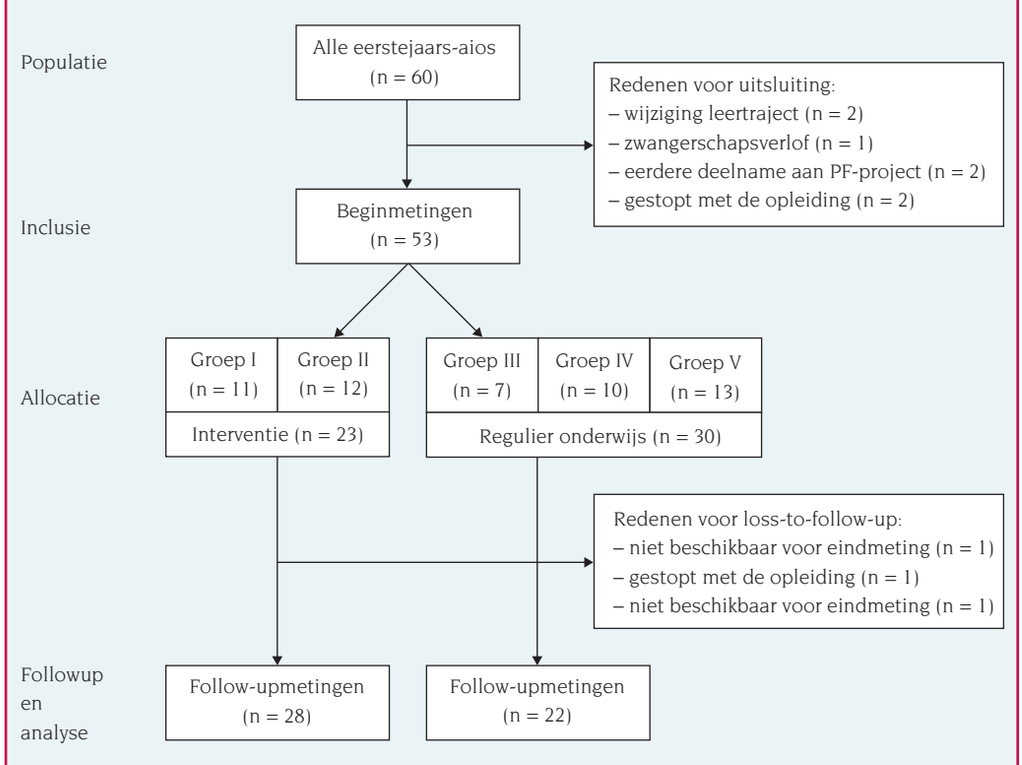
Procesmetingen

Het gemiddelde aantal verkregen PFC's was 10,4 (sd 6,0, spreiding 0-21); 19 aios (82,6%) slaagden er in om leerpunten te formuleren, met een gemiddeld aantal van 7,8 (sd 6,2, 0-21). Verder bespraken 11 (58%) aios de resultaten met hun opleider. *Tabel* 1 geeft de begin- en follow-upscores weer voor de gedichotomiseerde determinanten van deelname. Actief participerende aios (dichotome scores van 3 en 2) toonden een matige verbetering van de MAAS-Globaal-scores, met een verschilscore van 0,32 (sd 0,32). Niet actief participerende aios (dichotome scores van 1 en 0) lieten geen verbetering zien, met een verschilscore van 0,02 (sd 0,25) ($p = 0,11$).

Andere determinanten van verandering

Multivariate lineaire regressieanalyse identificeerde geen andere factoren (leeftijd, geslacht, klinische werkervaring, praktijklocatie, Nederlands als eerste taal, kennistoets) die van invloed waren op een verbetering van de MAAS-Globaal-score (we analyseerden de gegevens van de interventie- en de controlegroep gezamenlijk).

Figuur 2 Flow-diagram van de trial



aios = arts-in-opleiding; PF = patiëntenfeedback

H&W 10 10.indb 559 21-09-10 14:36

Beschouwing

De consultvaardigheden in het volledige cohort van aios verbeterden met een matige effectgrootte, binnen de observatieperiode van drie maanden. Aios in de interventiegroep verbeterden niet meer dan in de controlegroep. In de subgroep van aios die actief deelnamen aan het programma was er echter wel een verbetering te zien in consultvaardigheden, in tegenstelling tot degenen die niet actief deelnamen.

Interpretatie van de resultaten

Voor de verklaring van de beperkte effectiviteit van het programma is een aantal overwegingen van belang. Ten eerste toonden de aios een hoog beginniveau van consultvaardigheden (MAAS-Globaal-score van 3,29) in vergelijking met, bijvoorbeeld, een soortgelijk cohort in een eerder onderzoek (MAAS-Globaal-score van 2,2).[3] Hoge uitgangswaarden zijn moeilijker te verbeteren. Ten tweede hebben we gekozen voor het bestuderen van het patiëntenfeedbackprogramma in de 'natuurlijke setting' door als onderzoekers niet te interveniëren in de feitelijke voortgang en deelname van de aios, vanwege de gevolgen voor de externe validiteit van de resultaten. De subgroepresultaten geven aan dat een striktere uitvoering misschien tot betere resultaten zou hebben geleid. Slechts een minderheid van de aios slaagde er namelijk in om feedback te krijgen van het geadviseerde aantal van twintig patiënten, zoals men aanbeveelt voor generaliseerbaarheid van de resultaten.[13] Toch kunnen we niet concluderen dat actieve participatie de enige factor is voor de verschillen in de subgroepen: ook andere onbekende/ongedefinieerde covariabelen kunnen hiervoor verantwoordelijk zijn. Ten derde kunnen de relatief positieve reacties van patiënten het educatieve effect van patiëntenfeedback beperken,[10,13] mogelijk omdat patiënten mindere ervaringen niet als negatief rapporteren. Een ongelijke arts-patiëntverhouding weerhoudt de patiënten er mogelijk van om zich kritisch te uiten. Veel vragenlijsten worstelen met deze kwestie. Ook ons programma (en de PFC), dat patiënten stimuleert om kritisch commentaar te geven,[19] heeft dit nog niet voldoende ondervangen. Andere methoden kunnen het educatieve effect van patiëntenfeedback echter intensiveren, bijvoorbeeld een gedetailleerdere mondelinge feedback van een geselecteerde steekproef van patiënten, het gezamenlijk met de patiënt terugkijken van een consult of een combinatie van methoden.

Context van de bestaande literatuur

Er is maar weinig literatuur beschikbaar over het effect van gestructureerd onderwijs op de verbetering van consultvaardigheden. Bovendien bevestigen[29] en ontkennen[3] onderzoeken het bewijs hiervoor. Dit geldt in het bijzonder voor patiëntenfeedbackinterventies: weinig literatuur en tegengestelde resultaten.[15,23]

Sterkte en beperkingen

Voor het beoordelen van consultvaardigheden van aios beperkten we om redenen van preventie van bias (selectie van patiënten) ons niet tot de binnengekomen PFC's, maar kozen we voor een onafhankelijke uitkomstmaat. Het feit dat we twee homogene subcohorten van eerstejaars-aios nauwlettend konden volgen, met slechts een beperkt verlies van follow-up, zal bijgedragen hebben aan de betrouwbaarheid van de resultaten.

Een beperking van ons onderzoek is dat het groepsgewijze onderwijs geen randomisatie op aiosniveau toeliet. Ook clusterrandomisatie op groepsniveau met slechts vijf groepen zou betekenen dat er een risico van een *misbalanced* cohort zou ontstaan. Daarom leek het ons het beste om de twee subcohorten geblindeerd toe te wijzen. Een andere methodologische beperking van dit onderzoek is de geringe omvang van het cohort (relatief kleine power). Hoewel het verschil tussen begin- en follow-upscores weliswaar significant was, bleef de omvang van het effect beperkt.

Tabel 2 Karakteristieken van de aios

Karakteristieken	Patiëntenfeedback (interventiegroep) (n = 23)		Regulier onderwijs (controlegroep) (n = 30)	
Leeftijd (gemiddelde, sd), jaren	31,1 (4,1)		31,9 (6,2)	
Geslacht				
– man	6	26,1%	12	40,0%
– vrouw	17	73,9%	18	60,0%
Klinische werkervaring (gemiddelde, sd), in jaren	2,8 (2,2)		2,4 (1,6)	
Nederlands als eerste taal				
– ja	20	87,0%	26	87,7%
– nee	3	13,0%	4	12,3%
Praktijklocatie				
– grote stad	8	34,8%	8	26,7%
– middelgrote stad	11	47,8%	12	40,0%
– dorp	4	17,4%	10	33,3%
Landelijke kennistoets				
– voldoende	20	87,0%	24	80,0%
– onvoldoende	3	13,0%	6	20,0%

aios = huisarts-in-opleiding; sd = standaarddeviatie

Tabel 3 Primaire uitkomsten

	MAAS-Globaal-beginscore (sd)	MAAS-Globaal-follow-upscore (sd)	Verandering	p	95%-BI
Alle aios (n = 53)	3,29 (0,75)	3,54 (0,66)	0,25	p = 0,047	0,03-0,49
Interventiegroep (n = 23)	3,25 (0,73)	3,46 (0,57)	0,21	Interactie-effect =	-0,54-0,44
Controlegroep (n = 30)	3,33 (0,75)	3,59 (0,73)	0,26	–0,05, p = 0,843	

aios = huisarts-in-opleiding; sd = standaarddeviatie; 95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval

H&W 10 10.indb 560 21-09-10 14:36

Voor een individuele beoordeling van de consultvaardigheden kan men het beste diverse consulten scoren.[25] Om logistieke en financiële redenen hebben we gekozen voor de beoordeling van één beginconsult en een follow-upconsult met gestandaardiseerde patiënten, door twee onafhankelijke en geblindeerde beoordelaars.

Conclusie

Het gebruik van patiëntenfeedback voor leerdoeleinden blijft intrigeren. Het feit dat we niet duidelijk konden aantonen dat ons patiëntenfeedbackprogramma meer positieve effecten had op de consultvaardigheden dan het reguliere onderwijs in arts-patiëntcommunicatie, impliceert niet dat patiëntenfeedback niet relevant is. Het is bekend dat het ingewikkeld is om leerprocessen te bestuderen in relatie tot de inbreng van opleiders en patiënten, en om werkelijke gedragsveranderingen aan te tonen. Wij denken dat diverse en geïntegreerde feedback aan aios een essentieel element is in de ontwikkeling van een professionele houding en de nodige vaardigheden, en daarom benadrukken we het belang van verder onderzoek op dit specifieke gebied.

Literatuur

1 Kurtz S, Silverman J, Draper J. Teaching and learning communication skills in medicine. Oxford: Radcliff Publishing, 2005.
2 Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. CMAJ 1995;152:1423-33.
3 Kramer AW, Dusman H, Tan LH, Jansen JJ, Grol RP, Van der Vleuten CP. Acquisition of communication skills in postgraduate training for general practice. Med Educ 2004;38:158-67.
4 Frank J, Jabbour M. Report of the CanMEDS Phase IV Working Groups. Ottawa: The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada, 2005.
5 Hobma S, Ram P, Muijtjens A, Van der Vleuten C, Grol R. Effective improvement of doctor-patient communication: a randomised controlled trial. Br J Gen Pract 2006;56:580-6.
6 Veloski J, Boex JR, Grasberger MJ, Evans A, Wolfson DB. Systematic review of the literature on assessment, feedback and physicians' clinical performance: BEME Guide No. 7. Med Teach 2006;28:117-28.
7 Overeem K, Faber MJ, Arah OA, Elwyn G, Lombarts KM, Wollersheim HC, et al. Doctor performance assessment in daily practice: does it help doctors or not? A systematic review. Med Educ 2007;41:1039-49.
8 Brinkman WB, Geraghty SR, Lanphear BP, Khoury JC, Gonzalez del Rey JA, Dewitt TG, et al. Effect of multisource feedback on resident communication skills and professionalism: a randomized controlled trial. Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161:44-9.
9 Brody DS. Feedback from patients as a means of teaching nontechnological aspects of medical care. J Med Educ 1980;55:34-41.
10 Campbell C, Lockyer J, Laidlaw T, MacLeod H. Assessment of a matched-pair instrument to examine doctor-patient communication skills in practicing doctors. Med Educ 2007;41:123-9.
11 Duberstein P, Meldrum S, Fiscella K, Shields CG, Epstein RM. Influences on patients' ratings of physicians: Physicians demographics and personality. Patient Educ Couns 2007;65:270-4.
12 Evans RG, Edwards A, Evans S, Elwyn B, Elwyn G. Assessing the practicing physician using patient surveys: a systematic review of instruments and feedback methods. Fam Pract 2007;24:117-27.
13 Makoul G, Krupat E, Chang CH. Measuring patient views of physician communication skills: development and testing of the Communication Assessment Tool. Patient Educ Couns 2007;67:333-42.
14 Williams S, Weinman J, Dale J, Newman S. Patient expectations: what do primary care patients want from the GP and how far does meeting expectations affect patient satisfaction? Fam Pract 1995;12:193-201.
15 Vingerhoets E, Wensing M, Grol R. Feedback of patients' evaluations of general practice care: a randomised trial. Qual Health Care 2001;10:224-8.
16 Greco M, Pocklington S. Incorporating patient feedback into vocational training: An interpersonal skills development exercise for GP trainers and registrars. Educ Prim Care 2001;12:285-91.
17 Haywood K, Marshall S, Fitzpatrick R. Patient participation in the consultation process: A structured review of intervention strategies. Patient Educ Couns 2006;63:12-23.
18 Reinders ME, Blankenstein AH, Van Marwijk HWJ, Schleypen H, Schoonheim PL, Stalman WA. Development and feasibility of a patient feedback programme to improve consultation skills in general practice training. Patient Educ Couns 2008 Jul;72:12-9.
19 Reinders ME, Blankenstein AH, Knol DL, De Vet HCW, Van Marwijk HWJ. Validity aspects of the patient feedback questionnaire on consultation skills (PFC), a promising learning instrument in medical education. Patient Educ Couns 2009;76:202-6.
20 Fidler H, Lockyer JM, Toews J, Violato C. Changing physicians' practices: the effect of individual feedback. Acad Med 1999 Jun;74:702-14.
21 Cheraghi-Sohi S, Bower P. Can the feedback of patient assessments, brief training, or their combination, improve the interpersonal skills of primary care physicians? A systematic review. BMC Health Serv Res 2008;8:179.
22 Duffy FD, Gordon GH, Whelan G, Cole-Kelly K, Frankel R. Assessing competence in communication and interpersonal skills: the Kalamazoo II report. Acad Med 2004;79:495-507.
23 Greco M, Brownlea A, McGovern J. Impact of patient feedback on the interpersonal skills of general practice registrars: results of a longitudinal study. Med Educ 2001;35:748-56.
24 Wensing M, Vingerhoets E, Grol R. Feedback based on patient evaluations: a tool for quality improvement? Patient Educ Couns 2003;51:149-53.
25 Ram P, Grol R, Rethans JJ, Schouten B, Van der Vleuten C, Kester A. Assessment of general practitioners by video observation of communicative and medical performance in daily practice: issues of validity, reliability and feasibility. Med Educ 1999;33:447-54.
26 Van Thiel J, Ram P, Van Dalen J. Maas-Global. Manual 2000. Maastricht, 2003.
27 Cohen J. Statistical power for the behavioral sciences. Hillsdale: Lawrence Erlbaum, 1988.
28 Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann Intern Med 2001;134:663-94.
29 Grol R, Mokkink H, Helsper-Lucas A, Tielens V, Bulte J. Effects of the vocational training of general practice consultation skills and medical performance. Med Educ 1989;23:512-21.

H&W 10 10.indb 561 21-09-10 14:36

Nieuwe geneesmiddelen niet altijd beter

Johan van Luijn

Inleiding

Nieuwe geneesmiddelen worden ontwikkeld om de behandeling van patiënten te verbeteren. De vraag is of zij die claim op het moment van registratie ook waarmaken. Voordat een middel op de markt wordt toegelaten, moet er klinisch onderzoek zijn gedaan naar de werkzaamheid en veiligheid bij de betreffende indicaties. Een nieuw geneesmiddel mag pas op de markt worden gebracht als de registratieautoriteiten ervan overtuigd zijn dat de voordelen groter zijn dan de risico's.

Aan de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel gaat uitgebreid onderzoek vooraf. Paradoxaal genoeg weten we na dit onderzoek nog te weinig om het middel goed te kunnen toepassen. Dit heeft alles te maken met de beperkingen van registratieonderzoek. Het vindt veelal plaats in min of meer ideale omstandigheden, gedurende een beperkte periode en met afgeleide, intermediaire eindpunten. In de klinische praktijk daarentegen wordt het middel vaak langdurig gebruikt door een heterogene groep patiënten met verschillende comorbiditeit en heeft het gebruik een duidelijk doel: verbetering van morbiditeit en mortaliteit.[1] Het registratieonderzoek sluit vaak onvoldoende aan op de praktijk, en geeft bovenden in de meeste gevallen geen antwoord op de vraag wat de toegevoegde waarde is van het nieuwe geneesmiddel. Waarin verschillen de werkzaamheid en veiligheid met die van reeds beschikbare middelen? Is er inderdaad sprake van een verbetering? Juist deze informatie speelt een belangrijke rol bij beslissingen over de vergoeding, de opname in richtlijnen, standaarden en formularia en het individuele voorschrijfgedrag.

Wij onderzochten welke vergelijkende informatie over werkzaamheid en veiligheid beschikbaar is op het moment dat nieuwe geneesmiddelen op de markt worden toegelaten. Dat is immers het moment waarop beleidmakers worden geconfronteerd met druk om het nieuwe middel te vergoeden en artsen met de wens het te gaan gebruiken. Omdat 'nieuw' vaak wordt aangeprezen als 'beter' is het van belang dat huisartsen enige achtergrondkennis hebben over de aard van registratieonderzoek.

Samenvatting

Van Luijn JCF. Nieuwe geneesmiddelen niet altijd beter. Huisarts Wet 2010;53(10):562-4.

Nieuwe geneesmiddelen zijn niet altijd beter dan bestaande behandelingen. Uit de openbare beoordelingsrapporten van de Europese registratieautoriteiten blijkt dat veel nieuwe geneesmiddelen op het moment van markttoelating niet zijn vergeleken met reeds toegelaten geneesmiddelen. Van de 122 nieuwe geneesmiddelen die in de periode 1999-2005 werden toegelaten, waren er 58 (48%) vergeleken met een bestaand middel en was van 13 (11%) middelen aangetoond dat zij beter werkten dan een bestaand middel.

Wij vonden 153 openbaar toegankelijke, vergelijkende onderzoeken met de betreffende 58 middelen. Honderdacht onderzoeken (71%) vergeleken het nieuwe middel met de aanbevolen standaardbehandeling. Minder dan eenderde (28%) was ten tijde van de registratie reeds gepubliceerd.

Bij de introductie van nieuwe geneesmiddelen is dus weinig vergelijkend onderzoek voorhanden. Dit rechtvaardigt een kritische houding ten aanzien van claims over de toegevoegde waarde van die nieuwe middelen.

College voor zorgverzekeringen, afdeling Ontwikkeling en onderzoek, Postbus 320, 1110 AH Diemen: dr. J.C.F. van Luijn, apotheker/adviseur.
Correspondentie: jluijn@cvz.nl
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

De beschikbaarheid en kwaliteit van vergelijkend onderzoek

Ons onderzoek omvatte alle geneesmiddelen met een nieuwe werkzame stof die tussen 1999 en 2005 zijn beoordeeld voor toelating tot de Europese markt. De informatie over deze middelen was afkomstig uit de openbare beoordelingsrapporten waarin alle belangrijke klinische onderzoeken worden besproken die deel uitmaken van de registratieaanvragen. De werkzaamheid van het nieuwe middel wordt veelal aangetoond in gerandomiseerde gecontroleerde klinische trials (RCT's). Als de controlebehandeling een ander actief geneesmiddel betreft, is er sprake van vergelijkend onderzoek (RaCT). Een RaCT kan opgezet zijn als superioriteitsonderzoek (het nieuwe middel werkt beter dan het bestaande middel), maar dat hoeft niet. Soms volstaat men met aan te tonen dat het nieuwe middel volgens vooraf gestelde criteria minstens gelijkwaardig is aan het bestaande middel (equivalentieonderzoek) of in elk geval niet slechter werkt (noninferioriteitsonderzoek).

Gedurende de onderzochte 6 jaar werden 122 geneesmiddelen geregistreerd die een nieuwe werkzame stof bevatten, voor 45 verschillende indicaties. Onder de indicaties waarvoor meer dan een middel werd toegelaten, waren allerlei vormen van kanker (16 nieuwe middelen), diabetes mellitus (7), hiv-infecties (10) en reumatoïde artritis (5). Voor 58 (48%) nieuwe middelen was minimaal een RaCT uitgevoerd.[2]

Wij vonden in totaal 153 RaCT's, waarvan 15 (10%) opgezet als superioriteitsonderzoek. Uiteindelijk bleken slechts 13 (11%) van de 122 nieuwe geneesmiddelen een statistisch significant betere werkzaamheid te hebben.[3]

Omdat men de toegevoegde waarde van een nieuw geneesmid-

H&W 10 10.indb 562 21-09-10 14:36

De kern

- Nieuwe geneesmiddelen zijn niet per se betere geneesmiddelen.
- Bij slechts een minderheid van de nieuwe geneesmiddelen is vergelijkend onderzoek met bestaande middelen beschikbaar.
- Het registratieonderzoek zou zich meer moeten richten op de toegevoegde waarde van een nieuw geneesmiddel ten opzichte van bestaande middelen.
- Ook na de registratie moet vergelijkend onderzoek gedaan worden om de kennis over het nieuwe geneesmiddel te verdiepen.

del alleen kan beoordelen aan de hand van openbaar toegankelijk onderzoek, hebben wij vervolgens gekeken welke RaCT's ook daadwerkelijk waren gepubliceerd op het moment van registratie. Dat bleek minder dan eenderde te zijn (28%). Een jaar later was het percentage gestegen tot 59%, twee jaar later tot 78% en drie jaar later tot 83%.[4]

Voor de bruikbaarheid van een RaCT is de keuze van de controlegroep van groot belang. Bij voorkeur krijgt de controlegroep de aanbevolen standaardbehandeling voor de indicatie waarvoor de toelating geldt. Ook dit zijn wij nagegaan. In 108 (71%) RaCT's kwam de controlebehandeling overeen met de aanbevolen standaardbehandeling wat betreft werkzame stof, therapeutische klasse en dosering.[5] Deze 108 RaCT's hadden betrekking op 47 (39%) geneesmiddelen.

Beschouwing

Nog niet de helft (48%) van de nieuwe geneesmiddelen is voorafgaand aan de markttoelating in ten minste één RaCT vergeleken met een bestaand middel, en slechts 39% is vergeleken met de aanbevolen standaardbehandeling. Op het moment van markttoelating was het merendeel van dit vergelijkend onderzoek nog niet beschikbaar in de vorm van een wetenschappelijke publicatie. Bovendien was het overgrote deel van de RaCT's zodanig ontworpen dat ze niet zozeer aantoonden dat het nieuwe middel *beter* werkte als wel dat het *niet slechter* werkte. De claim dat nieuwe geneesmiddelen beter werken en veiliger zijn, is voor veel middelen dus niet onderbouwd. Wel is vergelijkend onderzoek, voor zover beschikbaar, over het algemeen een goed vertrekpunt om de plaats van het nieuwe middel binnen de behandeling te beoordelen, omdat het nieuwe middel dan veelal is vergeleken met de standaardbehandeling.

Foto: Shutterstock/dusan964

Abstract

Van Luijn JCF. New drugs not necessarily better. Huisarts Wet 2010;53(10):562-4.

New drugs are not necessarily better than existing therapies. Information obtained from the public assessment reports of the European registration authorities showed that many new drugs had not been compared with existing drugs when market authorization was granted. Of 122 new drugs admitted to the European market in the period 1999 to 2005, 58 (48%) had been compared with existing medicines, and only 13 (11%) had been found to be more efficacious. One hundred fifty-three published studies investigating these 58 drugs were identified, and in 108 of these studies (71%) the new drug was compared with standard treatment. Less than one third of these comparitive studies had been published at the time of market authorization. The limited availability of comparitive studies is sufficient reason to adopt a critical attitude towards claims about the benefit of new drugs.

Wat betekent dit nu voor de eisen die gesteld worden aan de toelating tot de markt? Het uitvoeren van vergelijkend onderzoek is niet verplicht, en soms zijn RCT's ook niet mogelijk, omdat een behandeling met placebo niet ethisch zou zijn of omdat er geen alternatief is, zoals bij weesgeneesmiddelen voor zeldzame, ernstige indicaties. Een fabrikant kan methodologische, economische of strategische redenen hebben om geen RaCT uit te voeren. Om verschillen met bestaande middelen aan te tonen zijn vaak grotere, langduriger en dus duurdere onderzoeken nodig. Bovendien is er altijd een kans dat het nieuwe middel niet beter is dan een ouder, minder duur middel. Dus waarom zou je zo'n onderzoek uitvoeren als het afdoende is de werkzaamheid ten opzichte van placebo te bewijzen?[6]

Langzamerhand wordt echter duidelijk dat toelating tot de markt niet langer garandeert dat een nieuw middel in de praktijk ook gebruikt gaat worden. Daarom zou het registratieonderzoek zich meer moeten richten op de besluitvorming omtrent voorschrijven en vergoeding. Een superioriteitsonderzoek kan zowel de absolute werkzaamheid als de relatieve werkzaamheid ten opzichte van een bestaand middel aantonen. Zulk onderzoek is met name belangrijk voor geneesmiddelen met een nieuw werkingsmechanisme. Voor deze middelen wordt vaak een therapeutische meerwaarde geclaimd en zijn de verwachtingen in de behandeling hooggespannen. De druk om ze te vergoeden en voor te schrijven is dan ook groot. Juist bij deze middelen echter blijken minder RaCT's te worden uitgevoerd dan bij middelen met een bestaand werkingsmechanisme.[2]

Hoe kan deze situatie verbeteren? Velen zien het ontbreken van voldoende RaCT's als een tekortkoming van het huidige registratieproces en als een belangrijk argument om dit proces te hervormen.[7-9] Belangrijk is dat voorschrijvers de vraag om meer vergelijkend onderzoek krachtig blijven benadrukken. Belangrijk is ook dat het uitvoeren van vergelijkend onderzoek fabrikanten econo-

H&W 10 10.indb 563 21-09-10 14:36

misch voordeel gaat opleveren, bijvoorbeeld door de vergoeding van nieuwe middelen te laten afhangen van de beschikbaarheid van RaCT's. Dat laatste zou overigens nauwe samenwerking tussen de vergoedingsautoriteiten in Europa vereisen.

Niet alle uitkomsten van registratieonderzoek zijn integraal toegankelijk. Aan de toelating tot de markt zou men de voorwaarde kunnen verbinden dat alle resultaten van het registratieonderzoek in een aparte openbare databank moeten worden opgenomen. De maatschappelijke en wetenschappelijke betekenis van deze gegevens is zo groot dat niet alleen de registratieautoriteiten maar ook artsen, apothekers, patiënten en beleidmakers er in gelijke mate over moeten kunnen beschikken.

Registratieonderzoek zegt weinig over de langetermijneffecten van nieuwe geneesmiddelen. Uit de door ons gevonden registratieonderzoeken blijkt in elk geval niet dat 'nieuw' ook altijd 'beter' is. Het verdient daarom aanbeveling terughoudend te zijn met het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen. Verder is het cruciaal dat ook na de registratie verder onderzoek gedaan wordt om de kennis over het nieuwe geneesmiddel te verdiepen. Fabrikanten zouden registratieonderzoek zodanig moeten opzetten dat het evidence-based antwoord kan geven op de vraag naar de toegevoegde waarde van hun producten.

Literatuur

1 Rawlins M. De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. Lancet 2008;372:2152-61.
2 Van Luijn JCF, Gribnau FW, Leufkens HG. Availability of comparative trials for the assessment of new medicines in the European Union at the moment of market authorization. Br J Clin Pharmacol 2007;63:159-62.
3 Van Luijn JC, Gribnau FW, Leufkens HG. Superior efficacy of new medicines? Eur J Clin Pharmacology 2010;66:445-8.
4 Van Luijn JC, Stolk P, Gribnau FW, Leufkens HG. Gap in publication of comparative information on new medicines. Br J Clin Pharmacol 2008;65:716-22.
5 Van Luijn JCF, Van Loenen AC, Gribnau FWJ, Leufkens HGM. Choice of comparator in active control trials of new drugs. Ann Pharmacother 2008;42:1605-12.
6 Lewis JA, Jonsson B, Kreutz G, Sampaio C, Van Zwieten-Boot B. Placebo-controlled trials and the Declaration of Helsinki. Lancet 2002;359:1337-40.
7 Avorn J. Powerful medicines: The benefits, risks, and costs of prescription drugs. 2nd ed. New York: Vintage Books, 2005.
8 Ray WA, Stein CM. Reform of drug regulation: Beyond an independent drug-safety board. N Engl J Med 2006;354:194-201.
9 Wood AJ. A proposal for radical changes in the drug-approval process. N Engl J Med 2006;355:618-23.

Intermezzo

Ikke

Ze was boos op de huisarts in opleiding, want ze was na twintig minuten al de spreekkamer uitgestuurd om een nieuwe afspraak te maken voor de rest van haar vragenlijstje. Er stond nogal wat op dat lijstje van haar, en nog ingewikkelde vragen ook. Nu stond ze verontwaardigd te wezen voor de balie. "Het is een schande", riep ze. "Bij mijn vorige huisarts werd ik nooit weggestuurd al had ik nog zoveel vragen. Daar betaal ik voor." De assistente kreeg er geen redelijk woord in, of uit. Ten einde raad schoof ze haar mijn kamer maar binnen.

Ik betoogde dat andere mensen ook een afspraak hadden. Die zaten nu in de wachtkamer, omdat zij… Ze wilde er niet van weten. Ze had niets te maken met de wachtkamer, met andere mensen of met andermans afspraken. Het ging alleen om haar. Een echt gesprek wilde het niet worden. Dus kreeg ze een preek. Dat iedereen in Nederland weet dat een huisarts afspraken van tien minuten maakt. Dat ze een volgende keer langer kan afspreken. Dat ze het krijgen kan zoals ze wil, als ze het vraagt tenminste. Wat niet kan is tien minuten afspreken en doodleuk een halfuur blijven zitten. Dat kan bij de kapper niet en dat kan bij de dokter niet. De klant is koning, zeker. Alle klanten zijn koning. De klant na haar is dus ook koning. Ze was het niet met me eens. Er was maar één koningin en dat was zij. Patiënten kunnen een andere dokter nemen. Soms zou ik willen dat andersom ook kon.

Nico van Duijn

H&W 10 10.indb 564 21-09-10 14:36

Breath-holding spells

Isabelle van Spanje, Arie Knuistingh Neven, Just Eekhof

Inleiding

Breath-holding spells (BHS) zijn perioden waarin een klein kind niet ademt, blauw wordt en soms het bewustzijn verliest.[1,2] Voor ouders is dat een beangstigende ervaring. De aanvallen beginnen meestal in het eerste levensjaar (soms zelfs al direct post partum). Ze komen het meest voor in het tweede levensjaar en verdwijnen over het algemeen na het derde levensjaar weer.[3]

Achtergrond

Definitie

Breath-holding spells (BHS) zijn perioden waarin kinderen na een uitlokkende factor, vooral boosheid, hun adem tijdens expiratie inhouden. Ze lopen daarbij blauw aan (cyanose) en zijn soms korte tijd bewusteloos.[1] Deze perioden duren enkele seconden tot langer dan een minuut.

Er zijn twee typen BHS: de cyanotische vorm en de bleke vorm.[4,5] De cyanotische vorm komt het meest voor. De uitlokkende factor is vooral boosheid. De bleke vorm wordt getriggerd door pijn en is in feite is een vasovagale syncope.

Etiologie en klinisch beeld

In de meeste gevallen is boosheid of frustratie de uitlokkende factor. Pijn of andere stimuli komen minder frequent voor. Bij de helft van de kinderen is steeds dezelfde uitlokkende factor herkenbaar. Zonder een voorafgaande stimulus treedt een aanval zeer zelden op. Na een korte periode van huilen stopt de ademhaling plotseling tijdens een expiratie. Het kind wordt cyanotisch (in eerste instantie rond de lippen), wordt daarna slap en verliest soms voor korte tijd het bewustzijn. Hierna is de ene helft van de kinderen meteen weer bij bewustzijn. De andere helft zal direct in slaap vallen, maar wordt bijna altijd binnen een uur weer wakker. De gemiddelde piekfrequentie bedraagt ongeveer 1 aanval per week. Bij 25% van de kinderen bedraagt de piekfrequentie minstens 1 aanval per dag. In het tweede levensjaar is de frequentie het hoogst, gemiddeld op de leeftijd van 18 maanden. Na het derde levensjaar zijn de BHS bij de meeste kinderen verdwenen. Bij 90% van de kinderen verdwijnen ze vóór het zesde jaar.[1] Na de leeftijd van 8 jaar worden er doorgaans geen BHS meer gerapporteerd.

Auteursgegevens

LUMC, afdeling Public Health en Eerstelijnsgeneeskunde, Postbus 2088, 2301 CB Leiden: I. van Spanje, huisarts, destijds huisarts in opleiding; dr. A. Knuistingh Neven en dr. J.A.H. Eekhof, huisarts-epidemiologen.

Correspondentie:a.knuistingh_neven@lumc.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Ongeveer 25% van de kinderen met BHS heeft een positieve familieanamnese voor BHS. Bij kinderen zonder BHS is dit 11%.[1] In families waarin BHS veelvuldig voorkomen, is de kans op BHS ongeveer 50% als een van de ouders BHS heeft gehad. Overerving is waarschijnlijk autosomaal dominant met verminderde penetrantie. Dit houdt in dat de familieanamnese duidelijk positief kan zijn, maar dat BHS soms ook een generatie kunnen overslaan.

De prognose van BHS is gunstig: kinderen met BHS lopen geen verhoogd risico op mentale retardatie, epilepsie of andere neurologische ziekten.

De term BHS suggereert dat de kinderen met opzet hun adem inhouden. Onderzoek heeft echter aangetoond dat BHS niet vrijwillig zijn. Bewust de adem inhouden gebeurt juist tijdens inspiratie.[3]

De ontstaanswijze van BHS is als volgt: hard huilen leidt tot hypocapnie, de reflexmatige ademstilstand leidt tot hypoxemie en een respiratoir spasme tijdens expiratie leidt tot verhoging van de intrathoracale druk met een verlaging van de cardiale output.[1] Deze mechanismen leiden uiteindelijk tot verminderde cerebrale circulatie, waardoor bewustzijnsverlies kan optreden. In verschillende onderzoeken naar BHS is in meer dan de helft van de gevallen ijzergebreksanemie gevonden.[6,7] Een hypothese is dat ijzergebrek het autonome zenuwstelsel beïnvloedt.[1] Bij een aantal kinderen gaan BHS samen met verschijnselen van het slaapapneusyndroom (OSAS).[8] De verschijnselen bij OSAS zijn onder andere snurken en ademstops.

De differentiaaldiagnose betreft: epilepsie, koortsconvulsies en cardiale pathologie. Bij vasovagale syncopes treedt er direct na de uitlokkende factor een periode van asystolie op, meteen gevolgd door bewustzijnsverlies. Epilepsie en koortsconvulsies (kenmerk: tonisch-klonische insulten) komen vaker voor bij koorts, infectie en slaapgebrek. BHS komen tijdens de slaap niet voor. Bij BHS is urine-incontinentie zeldzaam. Bij epilepsie zijn er geen uitlokkende factoren, zoals bij BHS. Epilepsie kan op alle leeftijden optreden; BHS alleen tijdens de kinderjaren. Het EEG is bij epilepsie meestal afwijkend; bij BHS zijn er geen EEG-afwijkingen.

Diagnose

De anamnese is de sleutel tot de diagnose. De huisarts stelt de diagnose aan de hand van de beschrijving van de ouders. Bij algemeen en neurologisch onderzoek worden geen afwijkingen gevonden. Uitsluiten van vooral cardiale en neurologische pathologie is belangrijk. Ook bij aanvullend onderzoek zijn er geen specifieke diagnostische tests voor BHS. Het Hb wordt bepaald in verband met de mogelijke relatie tussen anemie en BHS. Bij twijfel kan de huisarts de ouders vragen de aanval op video vast te leggen.

H&W 10 10.indb 565 21-09-10 14:36

De kern

- Bij breath-holding spells (BHS) houden kinderen tijdens de expiratie hun adem onvrijwillig in.
- Boosheid is meestal de uitlokkende factor van BHS.
- Een vasovagale syncope wordt daarentegen meestal uitgelokt door pijn.
- BHS is self-limiting en geeft geen verhoogd risico op mentale retardatie of epilepsie.

Veelgebruikte behandelingen

De huisarts adviseert het kind tijdens een aanval te laten liggen om vallen te voorkomen en om de cerebrale circulatie te verbeteren.[9] Hij stelt de ouders en het kind gerust en legt uit dat het kind het niet met opzet doet. Het advies om uitlokkende factoren te vermijden is praktisch gezien onmogelijk en voor de behandeling en prognose niet belangrijk.[1] Er bestaat een relatie tussen ijzergebreksanemie en BHS.[10] Piracetam heeft mogelijk een gunstig effect op de frequentie van BHS, maar dit middel wordt niet in de huisartsenpraktijk voorgeschreven.[11,12]

Methode

In juli 2010 hebben we gezocht naar systematische literatuuronderzoeken en gecontroleerd onderzoek in het Cochrane Controlled Trial Register en in MEDLINE. De zoekterm was 'breath-holding spells' in combinatie met 'treatment'.

Klinische vragen

Wat is het effect van ijzertherapie bij de behandeling van BHS?

Gunstig effect. Uit een review kwam naar voren dat na ijzertherapie een vermindering van de ernst en de frequentie van BHS werd aangetoond.[13] In een onderzoek werden 91 kinderen met BHS ingesloten.[14] Bij 63 kinderen werd een ferriprieve anemie gevonden. Na behandeling met ijzer verdwenen de BHS in 84%. De groep zonder anemie kreeg geen behandeling; bij hen verdwenen de klachten bij 21,4% ($p < 0,02$). In een ander onderzoek werden 67 kinderen met BHS alternerend toegewezen aan de interventiegroep ($n = 33$) en de placebogroep ($n = 34$).[15] De interventie was ijzertherapie (5 mg/kg/dag gedurende 16 weken). Gehele of gedeeltelijke reductie van BHS was er bij 29 kinderen; in de controlegroep verbeterden 2 kinderen geheel of gedeeltelijk ($p < 0,01$). In een zeer recente Cochrane-review werd de effectiviteit van ijzertherapie bevestigd.[16] Er werd een analyse gedaan op basis van twee trials, waarbij 87 kinderen betrokken werden. Voor verbetering werd een OR berekend van 76,48 (95%-BI 15,65-373,72). Voor volledig verdwijnen van de klachten was de OR 53,43 (95%-BI 6,57-434,57).

Nadelig effect. Er werden geen bijwerkingen vermeld. De onderzoekers merkten op dat veranderde faeceskleur door ijzertoediening (en niet bij het placebo) een dubbelblinde opzet lastig maakte.

Hoe effectief is een adenotonsillectomie bij de behandeling van BHS?

Gunstig effect. In een klein, niet-gerandomiseerd onderzoek werd bij 14 patiënten met (cyanotische) BHS waarbij ook obstructief slaapapneu (OSAS) was aangetoond een adenotonsillectomie (ATE) verricht. Bij de 9 kinderen met BHS verdwenen de BHS-verschijnselen na de ATE geheel.[8] In de controlegroep met 5 patiënten bleven de klachten bestaan. Een patiënt kreeg alsnog een ATE waarna de klachten verdwenen. De follow-up was na 18 maanden.

Nadelig effect. Niets vermeld.

Wat is het effect van piracetam bij de behandeling van breath-holding spells?

Gunstig effect. In een onderzoek werden 52 kinderen met BHS ingesloten.[11] De cyanotische vorm werd bij 39 kinderen vastgesteld. Er was geen controlegroep. Patiënten met anemie kregen bovendien ijzertherapie. Alle patiënten kregen piracetam (50-100 mg/kg/dagelijks gedurende 3 tot 6 maanden). De follow-up was 3 maanden na beëindiging van de behandeling. Het overall-effect was dat er minder breath-holding spells werden geregistreerd dan in de voorafgaande periode. Het betreft echter een ongecontroleerd onderzoek met een zeer heterogene patiëntengroep.

In een ander onderzoek (een RCT) werden 76 kinderen ingesloten.[12] Het betrof zowel patiënten met cyanotische BHS als bleke BHS. Hiervan kregen 39 kinderen piracetam (40 mg/kg/dagelijks gedurende 2 maanden); de andere 37 kinderen kregen een placebo. Bij ijzergebreksanemie (9 patiënten in beide groepen) werd er ijzertherapie voorgeschreven. De follow-up was 2 maanden na de behandeling. Bij 36 kinderen in de piracetam-groep was de behandeling succesvol; in de placebogroep was er bij 11 kinderen een gunstig resultaat (OR 28,4; 95%-BI 7,5-104,6). De samenstelling van de onderzoeksgroep is echter ook heterogeen.

Nadelig effect. Niets vermeld.

Conclusie

Breath-holding spells (BHS) zijn perioden waarin kleine kinderen hun adem tijdens expiratie onvrijwillig inhouden. De uitlokkende factor is vooral boosheid. BHS dient te worden onderscheiden van een vasovagale syncope, waarvan pijn de uitlokkende factor is. De aandoening is self-limiting. Na het derde levensjaar zijn bij de meeste kinderen de BHS-verschijnselen verdwenen. De hetero-anamnese is de sleutel tot de diagnose. Een substantieel deel van de kinderen met BHS heeft een ferriprieve anemie. Behandeling van de anemie geeft dan een duidelijke verbetering. Het beschreven effect van piracetam wordt niet onderbouwd met kwalitatief goed onderzoek.

Literatuur

1 Evans OB. Breath-holding spells. Pediatr Ann 1997;26:410-4.
2 DiMario FJ Jr. Prospective study of children with cyanotic and pallid breath-holding spells. Pediatrics 2001;107:265-9.
3 DiMario FJ Jr, Burleson JA. Behavior profile of children with severe breath-holding spells. J Pediatr 1993;122:488-91.
4 Goyal M, Avery JA. Paroxysmal disorders and the autonomic nervous system in pediatrics. Am J Electroneurodiagnostic Technol 2005;45:240-7.
5 Breningstall GN. Breath-holding spells. Pediatr Neurol 1996;14:91-7.
6 Yilmaz S, Kukner S. Anemia in children with breath-holding spells. J Pediatr 1996;128:440-1.

H&W 10 10.indb 566 21-09-10 14:36

7 Holowach J, Thurston DL. Breath-holding spells and anemia. N Engl J Med 1963;268:21-3.
8 Guilleminault C, Huang YS, Chan A, Hagen CC. Cyanotic breath-holding spells in children respond to adenotonsillectomy for sleep-disordered breathing. J Sleep Res 2007;16:406-13.
9 Hannon DW. Breath-holding spells: waiting to inhale, waiting for systole, or waiting for iron therapy? J Pediatr 1997;130:510-2.
10 Haverkamp F, Noeker M. Traditional view empirically revisited: normal intellectual functioning in breath-holding spells. Eur J Pediatr 1998;157:354.
11 Azam M, Bhatti N, Shahab N. Piracetam in severe breath holding spells. Int J Psychiatry Med 2008;38:195-201.
12 Donma MM. Clinical efficacy of piracetam in treatment of breath-holding spells. Pediatr Neurol 1998;18:41-5.
13 Boon R. Does iron have a place in the management of breath-holding spells? Arch Dis Child 2002;87:77-8.
14 Mocan H, Yildiran A, Orhan F, Erduran E. Breath holding spells in 91 children and response to treatment with iron. Arch Dis Child 1999;81:261-2.
15 Daoud AS, Batieha A, Al-Sheyyad M, Abuekteish F, Hijazi S. Breath holding spells in 91 children an response to treatment with iron. J Pediatr 1997;130;547-50.
16 Zehetner AA, Orr N, Buckmaster A, Williams K, Wheeler DM. Iron supplementation for breath-holding attacks in children. Cochrane Database Syst Rev 2010; Issue 5. Art.No.: CD008132.

Deze bijdrage in de serie Kleine kwalen is gepubliceerd in het boek *Kleine kwalen bij kinderen* onder redactie van J.A.H. Eekhof, A. Knuistingh Neven en W. Opstelten, 2e druk. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2009. Publicatie in Huisarts en Wetenschap gebeurt met toestemming van de uitgever.

Intermezzo

Niet dood

Ze barstte van de hoofdpijn, al vele jaren. Haar neuroloog werd simpel van haar, geïrriteerd zelfs. Was hij nota bene druk om haar zeldzame hoofdpijnsoort – een arteriitis temporalis – keurig te behandelen, zit ze tegenover hem aan te dringen op een oplossing voor haar gewone hoofdpijn. En achter zijn rug om gaat ze naar een neuroloog elders die haar neef had aanbevolen als een aardig mens. Alsof het daarom gaat, een aardige dokter. Hij moest zorgen dat ze geen beroerte kreeg van die arteriitis. Beetje minder prednison, beetje meer – hij was goed bezig, vond hij. Dat vond ik ook. Maar mevrouw niet. Ze had ook gewone hoofdpijn en dat sloopte haar. Toen het gesprek zijdelings op haar man kwam, kreeg ze tranen in haar ogen. Ik weet nooit goed hoe dat soort gesprekken landen bij verdriet maar het gebeurt in ons vak, zomaar. Het bleek dat haar man na een beroerte een slome zoutzak was geworden. Van een actieve opgeruimde klusser was hij veranderd in een initiatiefloze vreemde in de stoel. Al jaren riep ze zijn naam, waar hij was en dat het plafond nodig gewit moest worden. Niets, geen antwoord. Hij was niet dood, hij was niet levend. Haar echte man was al jaren verdwenen. Ze miste zijn goeiige grappen, zijn geklus, zijn aai over haar bol. Ze rouwde om het verlies van haar man, maar dat was een beetje raar verdriet. Hij zat namelijk gewoon in de kamer. Haar man was al jaren dood en begraven, in zijn eigen brein. Zij was levend begraven in haar eigen verdriet. Ze ging ermee aan de slag, met verdrietherapie. Dan kunnen we haar een weduwe noemen, met een bijzondere zorgtaak: zorgen voor haar man.

Nico van Duijn

H&W 10 10.indb 567 21-09-10 14:36

Interview met Paul Houben:

‘Als je geen pathologie hebt kunnen aantonen, begínt het probleem pas’

Op 17 september promoveerde Paul Houben op zijn proefschrift *Interpretation of diagnostic test results. Pretest expectations, test interpretation and management decisions in routine general practice*. Elders in dit nummer is zijn onderzoeksartikel opgenomen. In een interview vertelt hij wat zoal bij zijn onderzoek kwam kijken.

Blanco gebied

Gevraagd naar de reden waarom hij dit onderwerp voor zijn onderzoek heeft gekozen, vertelt Houben: ‘In Maastricht en Nijmegen is er al langere tijd een onderzoekslijn gaande naar het huisartsgeneeskundig gebruik van laboratoriumdiagnostiek, vooral ook gericht op het rationeel aanvragen daarvan. Het blijkt steeds dat verbeteringen op zich wel mogelijk zijn, maar dat het lastig is om in de praktijk het aanvragen van laboratoriumonderzoek terug te dringen. Het was dus interessant om eens te bezien wat er precies gebeurt bij de diverse onderzoeken die huisartsen laten doen. We bekeken daartoe de literatuur over dit onderwerp en zagen dat het een behoorlijk blanco gebied was.’

Veronderstellingen ontkracht

‘Op medisch-besliskundige gronden kun je als huisarts veelal wel een afwachtend beleid voeren en vaak is laboratoriumonderzoek dus niet nodig’, stelt Houben. ‘Maar of overbodig laboratoriumonderzoek ook nadelig zou zijn, wat vaak wordt gedacht, was nooit echt onderzocht. Verondersteld werd bijvoorbeeld dat dikwijls het zogenoemde “cascade-effect” zou optreden bij foutpositieve uitslagen, maar mijn onderzoek toont aan dat dit erg meevalt. Ook werd verondersteld dat de tests veel afwijkingen zouden aantonen en dat deze het beleid van de huisartsen zouden beïnvloeden, maar die blijken daar weloverwogen en rationeel mee om te gaan.

Huisartsen doen het dus niet zo slecht. Je wilt natuurlijk liever iets kunnen publiceren waaruit blijkt dat iets anders of beter moet, maar de Nederlandse huisarts is al heel terughoudend met het aanvragen van laboratoriumdiagnostiek vergeleken met andere landen. Wel zijn er grote verschillen tussen huisartsen onderling: sommige vragen heel veel aan, andere bijna niets. We weten niet precies waarom; wellicht heeft het met onzekerheid van de huisarts zelf te maken.’

Intuïtie van de huisarts

Wat zijn volgens Houben de belangrijkste bevindingen uit zijn onderzoek? ‘We hebben nu meer inzicht gekregen in de redenen waarom het moeilijk is om aanvraaggedrag van huisartsen te veranderen. Een belangrijk gegeven daarbij is dat huisartsen zélf geen problemen of nadelen zien van hun laboratoriumaanvragen. Bovendien wordt de waarde van een test, en of deze al dan niet zinvol is, vrijwel altijd berekend aan de hand van medisch-besliskundige redenen, maar die spelen in de praktijk nauwelijks een rol. Huisartsen hebben nu eenmaal over het algemeen een sterk ontwikkelde intuïtie, en ze dóén daar ook iets mee. Het gevoel dat ze in de spreekkamer krijgen bij een patiënt is heel belangrijk voor het verdere beleid.’

Waarom vragen huisartsen dan toch vaak laboratoriumonderzoek aan terwijl ze hun voorgenomen beleid alleen maar wijzigen als de testuitslagen sterk afwijken van hun eigen vooronderstellingen? ‘Ter geruststelling van de patiënt, om hun eigen onzekerheid weg te nemen, of om het pad te effenen als de patiënt moet worden meegenomen naar het tweede spoor. Dat laatste speelt heel vaak een rol. Met een negatieve testuitslag in de hand is het makkelijker om met de patiënt de volgende stap in het behandelingsproces te zetten.’

Voor- en nadelen aiothotraject

In 2001 begon Houben met zijn onderzoek, een jaar voor hij aan de huisartsenopleiding begon en dus het aiothotraject kon afleggen. Heeft hij de combinatie van een promotieonderzoek en de opleiding zwaar gevonden? ‘Nee, dat viel op zich wel mee. Je bent met beide onderdelen parttime bezig en die twee inspireren en stimuleren elkaar. Nadeel is wel dat je wat minder gefocust bent. Maar een voordeel is dat je soms gaten kunt opvullen; de dataverzameling bij een onderzoek duurt bijvoorbeeld soms erg lang en dan is het fijn om je te kunnen bezighouden met je opleiding. Veel zwaarder vond ik de periode vanaf 2006, toen ik huisarts werd. Ik denk dat als je eenmaal een praktijk hebt, het heel lastig is om nog aan een promotieonderzoek te beginnen. Ik ben dus blij dat ik het op deze manier heb aangepakt. Bovendien heb ik heel veel geleerd van het promotietraject; daar heb je de rest van je leven wat aan.’

Kan Houben voorbeelden geven van wat hij zoal heeft geleerd tijdens het promotietraject? ‘Schrijven, bijvoorbeeld, want je wilt in je proefschrift je boodschap goed formuleren en de kern kort en duidelijk kunnen weergeven. Ook ben je als huisarts vaak productiegericht aan het denken, maar bij het maken van een proefschrift moet je juist procesmatig denken. Het zijn twee volkomen

H&W 10 10.indb 568 21-09-10 14:36

verschillende manieren van werken, en die combinatie is heel leerzaam.'

Promotie en carrière

Houben was nog lang niet klaar met zijn promotie in Maastricht toen hij al verhuisde naar Amsterdam, waar hij inmiddels praktiseert én als universitair docent werkt bij VUmc. Vanwaar die snelle ommezwaai? 'Tijdens het promoveren merkte ik al dat mijn hart ligt bij het onderwijs. Onderzoek is een traag, stroperig proces. Onderwijs is veel concreter; je bent dan direct met studenten bezig. Overigens woonde ik niet in Maastricht, maar in Eindhoven en het op-en-neer reizen tussen die twee steden was echt geen pretje. Ik wilde dus best in Amsterdam gaan wonen.'

Zou Houben deze functie ook hebben gekregen als hij niet was gepromoveerd; met andere woorden, is een promotie goed voor je carrièrekansen? 'Zonder promotie zou het misschien wel lastiger zijn om deze functie te krijgen, want binnen de universitaire hiërarchie wordt promoveren belangrijk gevonden. Het is natuurlijk een wetenschappelijke wereld en met een promotie heb je in elk geval bewezen dat je procesmatig kunt denken en boven de stof kunt staan. Je hebt, kortom, dan al wat bagage. Maar een promotie is heus niet voor alle onderdelen van onderwijs nodig.'

Naast je patiënt staan

Een van de stellingen bij het proefschrift luidt: P*atiënten zijn maar matig geïnteresseerd in wat ze niet hebben, ze willen vooral weten waar hun klachten wél vandaan komen*. B*ij het ontbreken van aanwijzingen voor pathologie, is het de kunst om dit als huisarts goed uit te leggen*. Heeft Houben er ideeën bij hoe dit laatste goed kan worden aangepakt? 'Het is de kunde van de huisarts om de klachten van de patiënt in een kader te plaatsen. Het is niet goed om te zeggen: "We kunnen niets vinden, dus er is niets aan de hand." Daarmee doe je een patiënt veel tekort. Als je ziekten kunt aantonen, is het natuurlijk allemaal makkelijk. Maar zo niet, dan begint het probleem eigenlijk pas. Waaróm is die patiënt dan bijvoorbeeld toch zo moe? Zit die wel goed in z'n vel; slaapt hij wel genoeg? Je kunt als huisarts in zo'n situatie naast je patiënt gaan staan, ondersteuning geven, meedenken over mogelijkheden. Vroeger konden dokters helemaal niets, behalve een prognose geven en hun patiënten ondersteunen. En dokters waren toen net zo belangrijk als nu.'

Dommer in Engels?

Een andere interessante stelling is: I*n het Engels schrijven verstoort de natuurlijke gedachtegang van de Nederlandstalige onderzoeker en dit vermindert de inhoudelijke kwaliteit van het geschreven werk*. Daarmee zegt Houben nogal wat, aangezien bijna álle Nederlandse onderzoeken in het Engels worden gepubliceerd. 'Ja. Niemand verplicht je daartoe, maar iedereen doet het. Maar je gedachten zijn minder rijk als je moet formuleren in een andere taal. Als je nog maar over een kwart van je Nederlandse vocabulaire beschikt, ben je daardoor behoorlijk gehandicapt. Bovendien zal een Engelstalig iemand zijn artikelen veel sneller schrijven dan wij. En ongetwijfeld is mijn inleiding nu minder kleurrijk en bloemrijk dan wanneer ik die in het Nederlands had kunnen schrijven. We hebben in Nederland als onderzoekers dus echt meteen al een achterstand!'

Moet onderzoek dan toch maar weer in de eigen taal worden gepubliceerd? 'Nee, het is natuurlijk wel belangrijk dat alle onderzoeken in een en dezelfde taal worden gepubliceerd. Ik heb alleen willen aangeven dat dit consequenties heeft voor de kwaliteit van onze publicaties. Je hoort daar heel weinig over, maar ik kan me niet voorstellen dat andere onderzoekers daar nooit problemen mee hebben. Taal is voor een wetenschapper volgens mij heel belangrijk.'

Afrekening op EBM

Nog een derde stelling vraagt om nadere toelichting: D*e mate van evidence-based handelen is slechts een onderdeel van goede kwaliteit van zorg, desondanks wordt kwaliteit van zorg steeds meer beoordeeld naar de mate van evidence based handelen*. Nu steeds meer kwaliteitsindicatoren van buitenaf worden geformuleerd en opgelegd, is dit een interessante uitspraak. Houben: 'Evidence-based medicine heeft vaak te maken met uitslagen. Hoeveel diabeten hebben een statine, hoe hoog is hun bloeddruk? Et cetera. Daarop word je dan afgerekend en dat is een verkeerd gebruik van evidence-based medicine. Want EBM gaat niet over de patiënt die tegenover je zit. Voor die individuele diabetespatiënt is het misschien veel belangrijker om te stoppen met roken of een halfuurtje per dag te gaan bewegen. Wat je met dat ene individu in je spreekkamer moet doen, wordt niet in strakke richtlijnen beschreven.

Huisartsen moeten de kwaliteit van zorg in hun eigen praktijk bewaken en verbeteren. Dat moeten ze goed en kritisch in de gaten houden. En van huisartsen mag verwacht worden dat ze hun zorg goed organiseren. Maar dat alles moet de verantwoordelijkheid zijn van een kritisch naar zichzelf kijkende beroepsgroep en niet worden afgedwongen door een verkeerd gebruik van evidence-based medicine, want die is daarvoor niet bedoeld.'

Ans Stalenhoef

H&W 10 10.indb 569 21-09-10 14:36

Alle luizen de wereld uit met ivermectine?

Ben Ponsioen †

Inleiding

Hoofdluis (pediculosis capitis) is een parasitaire aandoening die jaarlijks voorkomt bij ongeveer 15% van de schoolkinderen. De cyclus van ei (neet) tot volwassen hoofdluis duurt 7 tot 10 dagen. De schoolartsendienst (GGD) probeert door voorlichting en vroegtijdige behandeling de verspreiding van hoofdluis te voorkómen, eventueel ook bij klas- en huisgenoten.

De behandeling van hoofdluis bestaat uit het twee weken lang dagelijks zorgvuldig uitkammen van het haar met een netenkam. Een andere mogelijkheid is het op dag 1 en 8 toepassen van een lokaal antihoofdluismiddel zoals malathion, permetrine of bioalletrine/piperonylbutoxide. Het lokale, niet-neurotoxische middel dimeticon zou ook werkzaam zijn. Maar als dat allemaal niet werkt, zijn er dan orale middelen tegen moeilijk te behandelen – en vermoedelijk resistente – hoofdluis?

Onderzoek

Design Chosidow et al. verrichtten een dubbelblind en dubbel dummy (tabletten en lotion) gerandomiseerd en geclusterd onderzoek om te kijken of oraal ingenomen ivermectine helpt bij de behandeling van hardnekkige hoofdluis.[1] Ivermectine is een antihelminthicum met scabicide werking. Achthondertwaalf kinderen (mediane leeftijd 10 jaar) uit 376 huishoudens (de clusters) deden mee. Zij hadden persisterende hoofdluis ondanks eerdere lokale behandeling met malathion of permetrine in de voorafgaande weken.

Interventie De onderzoekers vergeleken het effect van ivermectinetabletten van 3 mg (400 mcg per kg lichaamsgewicht) met malathion-0,5%-lotion; ze pasten beide middelen toe op dag 1 en 8. De patiënten bij wie de hoofdluis na 14 dagen behandeling niet was verdwenen, kregen gedurende de 2 volgende weken de andere behandeling (cross-over).

Uitkomsten De primaire uitkomst was het percentage kinderen dat geen luizen meer had na kammen met een luizenkam.

Analyse Zowel een voor clustereffecten gecorrigeerde intention-to-treat als een treatment-per-protocol.

Resultaten Na 2 weken waren 35 van de 812 patiënten (4,3%) uitgevallen. Van de patiënten uit de ivermectinegroep waren 378/397 (95,2%) vrij van hoofdluis tegen 352/414 (85%) van de patiënten in de malathiongroep (verschil 10,2%, 95%-BI 4,6-15,7). Van de huishoudens was 171/185 (92,4%) na 14 dagen vrij van hoofdluis na behandeling met ivermectine tegen 151/191 (79,1%) van de huishoudens die werden behandeld met malathionlotion. Eén kind in de ivermeticinegroep kreeg een nieuwe epilepsieaanval en een kind in de malathiongroep werd opgenomen voor langdurige ernstige hoofdpijn. Na de cross-over waren vrijwel alle patiënten vrij van hoofdluis.

Conclusie van de auteurs Bij moeilijk te behandelen hoofdluis is de behandeling met ivermectine per os superieur aan lokaal toegepaste malathion. Dit geldt voor zowel individuen als huishoudens; ivermectine kan zo nodig worden toegepast voor een hele schoolklas. De deelnemers hadden sterke voorkeur voor de behandeling met tabletten zodat het gemeten verschil in effect tussen ivermectine en het lokale middel malathion in *real life* waarschijnlijk nog groter is. Ivermectine lijkt geschikt voor behandeling als de luizen resistent zijn tegen lokale middelen.

Interpretatie

De behandeling van moeilijk te behandelen hoofdluis met oraal ingenomen ivermectine mag dan bewezen superieur zijn aan de lokale behandeling met malathion, het middel moet niet te snel worden ingezet. De in het verleden opgedane ervaring met de bijwerkingen van ivermectine als antihelminticum zijn weliswaar niet ongunstig, maar de dosering bij moeilijk te behandelen luis is tweemaal zo hoog als bij scabies of worminfecties. Verder is de veiligheid van ivermectine bij kinderen < 15 kg nog niet vastgesteld.

De oorzaak van moeilijk te behandelen hoofdluis ligt vaak in algehele verwaarlozing, zo is de ervaring bij de GGD's. In zulke gevallen kan orale behandeling met ivermectine een uitkomst zijn. Bij 'gewone' schoolkinderen roept moeilijk te behandelen hoofdluis een aantal vragen op over de oorzaak:

1) Is er sprake van herinfestatie op school of thuis?
2) Is het haar dagelijks, gedurende twee weken zorgvuldig uitgekamd?
3) Is het werkzame lokale middel steeds op de juiste wijze toegepast?

Pas als deze vragen positief worden beantwoord, is resistentie mogelijk en dan is ivermectine een verantwoorde keus. Dat is een betere aanpak dan 'alle luizen de wereld uit met ivermectine'. Kiest u wel voor ivermectine, houd dan de bijwerkingen zorgvuldig bij.

Auteursgegevens

Ben Ponsioen overleed op 28 augustus 2010. Hij was huisarts-onderzoeker, verbonden aan de afdeling Huisartsgeneeskunde van het Erasmus MC.

Correspondentie: j.vanderwouden@erasmusmc.nl

Literatuur

1 Chosidow O, Gireaudeau B. Cottrell J, Izri A, Hofmann R, Mann SG, Burges I. Oral ivermectin versus malathion lotion for difficult-to-treat head lice. N Eng J Med 2010;362:896-905.

H&W 10 10.indb 570 21-09-10 14:36

Screenen op depressie?

Karin Wittkampf

Inleiding

De discussie over de zin van screenen op depressie woedt voort. De U.S. Preventive Services Task Force heeft onlangs een update gemaakt van het eerdere systematische literatuuroverzicht over dit onderwerp.[1]

Onderzoek

Design De auteurs zochten in de Database of Abstracts of Reviews of Effects, de Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, en PsycINFO van januari 1998 tot december 2007. Twee auteurs selecteerden de artikelen met expliciete selectiecriteria op basis van 4 te beantwoorden vraagstellingen: (1) Is er bewijs dat screenen op depressie bij volwassenen en ouderen in de eerste lijn de morbiditeit en/of mortaliteit vermindert?; (2) Wat zijn de nadelige bijwerkingen van screenen op depressie in deze populatie?; (3) Zijn antidepressiva en/of psychotherapie bij ouderen effectief?; (4) Wat zijn de nadelige bijwerkingen van antidepressiva (met name SSRI's) in deze populatie? De auteurs beoordeelden de kwaliteit van de artikelen met designspecifieke kwaliteitscriteria (zoals Oxman en NICE-criteria). Eén auteur deed de data-extractie, gecontroleerd door een tweede auteur.

Methode van analyse In verband met heterogeniteit werden de geïncludeerde onderzoeken voor de eerste drie vraagstellingen niet gepoold, maar kwalitatief weergegeven. Cohortonderzoeken over het suïciderisico bij antidepressiva werden wel gepoold.

Resultaten *Vraagstelling* 1 In 4 trials voor volwassenen werden in totaal 38.843 patiënten gescreend van wie er 1908 (5%) een depressie hadden en werden behandeld. Alle onderzoeken over volwassenen vonden positieve resultaten van de interventie en het grootste onderzoek rapporteerde dat na 3 en na 12 maanden 40% van de patiënten (met depressie tijdens screening) in de interventiegroep voldeed aan de depressiecriteria vergeleken met 50% van de patiënten in de controlegroep. In 4 onderzoeken over ouderen werden 12.432 patiënten gescreend van wie 1443 (12%) een depressie hadden. Slechts 1 van de 4 geïncludeerde trials vond een positief maar niet-klinisch relevant effect; de interventiegroep scoorde na 1 jaar gemiddeld 1 punt beter op de 30-punten 'geriatric depression scale'.

Vraagstelling 2 Er is geen bewijs gevonden voor een nadelig effect van screenen.

Vraagstelling 3 Zowel antidepressiva als psychotherapie bij ouderen is effectief. Een Cochrane-review over antidepressiva rapporteerde dat 36% geen depressie meer had aan het einde van de behandeling vergeleken met 21% in de placebogroep. Met psychotherapie had een oudere patiënt twee keer zoveel kans om beter te worden als zonder psychotherapie (OR 2,5; 95%-BI 1,8-3,5).

Vraagstelling 4 De kans op suïcidaal gedrag verdubbelt met het nemen van tweedegeneratie antidepressiva, vooral in de eerste maand van behandeling en in de leeftijdsgroep van 18 tot 29 jaar, met name bij gebruik van paroxetine. Bij patiënten boven de 65 jaar lijken antidepressiva juist te beschermen tegen suïcidaal gedrag (OR 0,06; 95%-BI 0,01-0,6).

Conclusie De U.S. Preventive Service Task Force concludeert dat het zinvol is om volwassenen te screenen op depressie indien de behandelaar is getraind in de diagnostiek van depressie en het geven van een effectieve behandeling.

Interpretatie

Het artikel zegt niet of het 'number needed to screen' acceptabel is, dus het aantal patiënten dat moet worden gescreend om één nieuwe nog niet ontdekte depressie effectief te behandelen. Dit verdient echter aandacht, zeker omdat het hier gaat om een stoornis waarbij een deel van de gevonden patiënten behandeling zal afwijzen. Bij slechts de helft van de patiënten leidt behandeling tot verbetering van klachten en bij afwachtend beleid knapt 40% op. Verder is er weinig aandacht voor de methode van screenen. Uit eerder onderzoek is gebleken dat screenen van de wachtkamerpopulatie bij de huisarts niet effectief is door de relatief lage prevalentie en daardoor lage positief voorspellende waarde van de screener. De NICE Guideline adviseert dan ook alleen te screenen in hoogrisicogroepen.[2] Recent onderzoek hiernaar laat echter nog steeds een te hoog 'number needed to screen' zien.[3] Bij vraagstelling 2 over de mogelijk negatieve aspecten van screenen hebben de auteurs geen literatuur gevonden. Screenen resulteert echter in veel foutpositieven, met medicalisering en stigmatisering tot gevolg. Daarnaast lopen de fout-negatieve patiënten een in potentie effectieve behandeling mis.

Kortom, er is geen overtuigend bewijs voor het nut van screenen op depressie en daarvoor is dus geen plaats in de huisartsenpraktijk.

Auteursgegevens

AMC, UvA, afdeling Huisartsgeneeskunde, Meibergdreef 5, 1105 AZ Amsterdam: dr. K. A. Wittkampf, aiotho.

Correspondentie: K.A.Wittkampf@amc.uva.nl

Literatuur

1 U.S. Preventive Services Task Force. Screening for depression in adults: U.S. preventive services task force recommendation statement. Ann Intern Med 2009;151:784-92.
2 National Institute for Clinical Excellence (NICE). Clinical Guideline 23. Depression: management of depression in primary and secondary care. NICE, 2004:1-63. http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Depression_Update_FULL_GUIDELINE.pdf
3 Baas KD, Wittkampf KA, Van Weert HC, Lucassen P, Huyser J, Van den Hoogen H, et al. Screening op depressie in hoogrisicogroepen levert te weinig op. Huisarts Wet 2009;52:269-74.

H&W 10 10.indb 571 21-09-10 14:36

Verdiensten…

In mijn dorp hadden we een heus harmonieorkest, 'Adest Musica' geheten. De leden waren altijd fraai uitgedost, maar het moest kennelijk nog fraaier. Daartoe werden twee bonte avonden georganiseerd compleet met verloting en veiling. Deze moesten geld opleveren voor het uniformenfonds, waaruit dan nieuwe pakken konden worden betaald. Omdat de organisator bang was dat de mensen tijdens de pauze (en dus vóór de veiling!) weg zouden gaan, had men mij (15 jaar) gevraagd om in die pauze piano te spelen. Dat leek mij juist een reden te meer om weg te gaan, maar ik zegde niettemin mijn medewerking toe. Na afloop van de twee avonden kreeg ik tot mijn stomme verbazing honderd gulden (dat was veertig weken zakgeld). Omdat ik dacht dat ze zich vergist hadden, stortte ik royaal een kwart van mijn gage in het uniformenfonds. Thuisgekomen vroeg mijn vader of ik er nog iets mee verdiend had. 'Honderd gulden', riep ik triomfantelijk. 'Mooi', zei mijn vader, 'dan lijkt het mij redelijk dat je je drie broers ieder vijfentwintig gulden geeft. Zoveel geld zelf houden, kun je niet maken.' Dat ik een kwart had weggeschonken, durfde ik niet te zeggen, zodat ik aan het eind van het liedje de enige was die met lege handen stond…

In de grotemensenwereld gaat dat vaak anders. Wij lezen thuis drie kranten en omdat ik tijdens het lezen ervan steeds vaker een licht cholerische reactie vertoon, hakt dat er elke dag weer aardig in. Nee, het gaat niet over mijn pensioen, want ons fonds heeft (nog) een redelijke dekkingsgraad. Maar het zijn wél centen – zeg maar rustig eurie – die mij steeds opnieuw in staat van opwinding brengen. Laat ik een voorbeeld geven. Een meneer, nee geen patser-van-huis-uit maar een predikant (58), past niet langer in het bestuur van een zorginstelling. Ik laat even in het midden of dat gehele bestuur mesjogge was op onze predikant na, of dat de laatste disfunctioneerde en echt niet meer te handhaven was. Feit is dat hij zich (al dan niet vrijwillig) terugtrok. 'Fijn Jaap, heel fideel van je. Dan mag jij van ons tot je 65ste je inkomen behouden.' Nou ja, denk je dan, dat moet dan maar. Het is geklungel natuurlijk, en zoiets is gemakkelijk toegezegd als het je eigen geld niet is, maar zo gaat het nou eenmaal op veel plaatsen. Maar dan noemen ze dat inkomen van de man in de krant: royaal meer dan een half miljoen gulden per jaar… (Als ik me erger omdat iets te duur is, reken ik graag in guldens om mijn punt kracht bij te zetten…) De rollator wordt straks niet meer vergoed, voor (het koekje bij) de koffie moet je extra betalen, een warm washandje is alleen na bijbetaling nog te krijgen, hulp bij het wassen van de rug is nog slechts weggelegd voor mensen wier pensioen niet wordt gekort maar steeds ruimhartig is geïndexeerd, enzovoort.
Het lijkt mij voor elke bestuurder in de gezondheidszorg (of in wat dan ook overigens) sowieso al heel moeilijk uit te leggen waarom hij of zij vele tonnen moet verdienen. Maar hoe durven allerlei bestuurders bijna elke dag weer – vrijwel altijd ook nog eens na disfunctioneren! – in vredesnaam bakken met onverdiend geld aan te nemen, terwijl de mensen voor wie zij niet in staat

waren goed te besturen zich allerlei noodzakelijke dingen moeten ontzeggen? Voor tweehonderd euro, zo leert internet mij, heb je een nette doorsnee rollator. Van de diamanten handdruk van die meneer uit mijn voorbeeld hadden in totaal 9030 (zegge: negenduizend en dertig) mensen gratis bij een loket zo'n rollator kunnen afhalen! Zou hij zich dat realiseren als hij op de driezitsbank ook nog eens zit te simmen dat het allemaal zo onrechtvaardig is…? 'Zeg nou zelf, Lien, is die Koos nou zoveel beter dan ik? Nou, maar die mag toevallig wél blijven zitten…!' Ik moet dan denken aan Wim Kan, die ooit aan een oud-minister vroeg wat hij had moeten doen om dat lintje op z'n revers te verdienen. 'Niets', antwoordde de geridderde, 'maar dat zéér lang achtereen!'

Het nieuwe kabinet, dat als u dit leest er eindelijk zal zijn, moet hevig gaan snijden in de kosten voor de zorg. Rechts als het lijkt te worden, zal haar aandacht niet in eerste instantie uitgaan naar de inkomens van de bestuurders. Moeten deze dan niet eens zelf een congres beleggen, hand in eigen boezem steken (daar zit bij de meesten trouwens ook de portefeuille), constateren dat wat zij met z'n allen doen gewoon niet fatsoenlijk is en die idiote en onheuse ontwikkeling van de laatste tien jaren terugdraaien? Sinds de invoering van de euro zijn in elk geval in twee sectoren de tarieven onacceptabel omhooggeschoten: in de horeca en in het bestuur. Eet smakelijk!

Hans van der Voort
hvdvoort@knmg.nl

H&W 10 10.indb 572 21-09-10 14:36

De toetsvragen zijn afkomstig van de Landelijke Huisartsgeneeskundige Kennistoetsen van Huisartsopleiding Nederland. De vragen zijn altijd als juist/onjuist geformuleerd. De antwoorden worden verzorgd door de afdeling Implementatie van het NHG.

Vragen

Mevrouw Leyte, 48 jaar, komt op het spreekuur van de huisarts omdat ze last blijft houden van heftig en langdurig menstrueel bloedverlies. Eerder echografisch onderzoek liet geen afwijkingen zien. Sinds negen maanden heeft mevrouw Leyte een hormoonhoudend spiraaltje dat het bloedverlies zou moeten beperken, maar het gewenste effect blijft uit. Daarvoor gebruikte ze de pil, die had evenmin effect. Mevrouw Leyte is bang dat haar baarmoeder moet worden verwijderd. Ze vraagt de huisarts of er nog alternatieve mogelijkheden zijn. De huisarts zegt dat er in haar geval de volgende optie(s) is/zijn: (1) ablatio van het endometrium en (2) curettage.

1. *De bewering van de huisarts bij 1 is correct.*

2. *De bewering van de huisarts bij 2 is correct.*

De heer Jansz, 32 jaar, komt op het spreekuur omdat hij zich steeds meer schaamt voor zijn overmatig boeren. Hij boert de hele dag, wat vaak tot afkeurende blikken leidt. Hij heeft zijn eetpatroon al diverse keren gewijzigd, maar dat leverde geen verbetering op. De heer Jansz had altijd al last van overmatig boeren, maar in verband met zijn werk (accountant) krijgt hij er nu meer kritiek op dan voorheen. Uit de anamnese blijkt dat hij geen andere klachten heeft. Ook lichamelijk onderzoek levert geen bijzonderheden op. Hij heeft geen afwijkingen van de tractus digestivus. De huisarts stelt de diagnose boeren (door onbekende oorzaak) en adviseert de volgende therapie: (1) een gasreducerend preparaat (dimethicon) en (2) logopedie.

3. *Advies 1 is correct.*

4. *Advies 2 is correct.*

De vijfjarige Hans en zijn vader gaan naar de huisarts. De laatste weken klaagt Hans herhaaldelijk over pijn in beide kuiten, vooral 's nachts. De pijn duurt dan zo'n tien à vijftien minuten. Overdag heeft Hans daar weinig last van. Wel loopt hij af en toe wat mank volgens zijn vader. Soms is er ook dagenlang niets aan de hand.

Correspondentie over de vragen is mogelijk via: Secretariaat Huisartsopleiding Nederland, rubriek H&W, Postbus 20072, 3502 LB Utrecht of per e-mail: secretariaat@huisartsopleiding.nl.

Bij onderzoek vindt de huisarts geen afwijkingen. Zij vermoedt dat groeipijn de klachten veroorzaakt. Bij deze aandoening past/passen:

5. *het tijdstip waarop de klachten optreden;*

6. *het intermitterend verloop;*

7. *het mank lopen.*

Op het spreekuur ziet de huisarts de heer Schoofs, 41 jaar. Hij heeft gisteren een heftige aanval van duizeligheid gehad, alles bewoog. Daarnaast had hij last van oorsuizen, doofheid en misselijkheid. Nadat hij een paar uur in bed had gelegen knapte hij iets op. Een paar weken geleden heeft hij zoiets ook al gehad. De huisarts doet uitgebreid lichamelijk onderzoek en constateert een pols van 76 slagen/min regulair aequaal en een perceptiedoofheid rechts. De rest van het lichamelijk onderzoek levert geen afwijkingen op. De huisarts vermoedt dat de heer Schoofs de ziekte van Ménière heeft. Voor deze diagnose pleit/pleiten:

8. *de leeftijd bij ontstaan van de klachten;*

9. *de perceptiedoofheid rechts.*

De opleidingspraktijk van de aios krijgt een telefoontje van de verloskundige. Zij meldt dat zich zojuist bij de familie Arends een premature partus heeft voorgedaan, waarbij een levenloze vrucht is geboren. De amenorroeduur bedroeg 23 weken. De ouders willen het kindje begraven. De aios weet dat er sprake is van aangifteplicht bij een levendgeborene van meer dan 24 weken amenorroe. Zij weet niet precies hoe ze in dit geval moet handelen en vraagt haar huisartsopleider om raad. De opleider zegt dat het de ouders vrij staat om met een begrafenisondernemer een begrafenis of crematie te regelen, maar dat ze in dit geval wel aangifte bij de burgerlijke stand moeten doen.

10. *Aangifte bij de burgerlijke stand is in dit geval verplicht.*

De antwoorden staan op pagina 578.

H&W 10 10.indb 573 21-09-10 14:36

Zwartekousengemeenschap

Korte witte sokken hoorden tot voor kort tot de standaarduitrusting van elke zichzelf respecterende wielrenner. Jarenlang controleerden de KNWU-wedstrijdofficials de renners daarop voor de koers. Wie ze niet aanhad liep het risico onverrichter zake naar huis te worden gestuurd. Een archaïsch maar eigenlijk ook mooi ritueel en een kleine daad van onverzettelijkheid tegen de oprukkende 'beschaving' van schreeuwerige kleding en kleuren.
De laatste jaren is hieraan een einde gekomen. Steeds meer wordt toegestaan. Het begon met het langer worden van de sokken bij sommige – met name Amerikaanse – wielerploegen. Daarna verschenen steeds vaker gekleurde sokken in het peloton, meestal in de dominante kleur van de hoofdsponsor (zoals de oranje sokken in de Rabobankploeg). Het dieptepunt was het afgelopen jaar voor het eerst te zien: zwarte sokken van Armstrong. Puristen en ook dokter Von Trapp zien het met afgrijzen aan.

Maar het kan nóg erger. Als het voorbeeld uit de atletiek van Bram Som en andere atleten navolging vindt, zien we binnenkort de eerste coureurs in hoge zwarte kousen fietsen. Hoge zwarte kousen in het wielerpeloton! Het moet niet gekker worden…
Nu zijn die kousen van Bram Som niet alleen maar zwart. Ze hebben ook nog een functie. Het zijn compressiekousen. Het idee hierachter is dat ze steun geven en de kuitspierpomp stimuleren waardoor een betere doorbloeding van het onderbeen wordt bereikt. Ook enkele marathonschaatsers gebruiken ze. Zij denken dat het dragen van die kousen de verzuring uitstelt en dat ze het herstel na de inspanning bevorderen.
Om te kijken of wielrenners ook profijt hebben van die hoge zwarte kousen is onlangs in Australië een onderzoek uitgevoerd naar het effect van compressiekleding en -kousen bij twaalf goed getrainde wielrenners.[1] Ze deden tweemaal een maximale inspanningstest op de ergometer en reden tweemaal een tijdrit van een uur, waarvan elk eenmaal met hun normale wieleruitrusting en eenmaal met speciale compressiekleding voor het onderlichaam. De onderzoekers gingen na of het dragen van de compressiekleding een gunstige invloed had op een aantal fysiologische parameters als hartfrequentie, bloedlactaatwaarden en zuurstofopname en of het de prestatie op de tijdrit verbeterde. Het eerste bleek slechts zeer marginaal het geval, het tweede helemaal niet. Je gaat er kennelijk geen meter harder door fietsen.
Dat is een hele geruststelling. De zwartekousengemeenschap zal

Foto: Marty Lurie

in de wielrennerij voorlopig dus nog niet toeslaan. De UCI heeft recent het rijden met compressiekousen in het profpeloton zelfs verboden. Het zou ook een raar fenomeen zijn in deze 'katholieke sport voor opgroeiende jongens', zoals de wielersport in het verleden nog weleens werd getypeerd. Overigens, als mensen de kousen prettig vinden en het herstel inderdaad wordt versneld, is er natuurlijk niets op tegen om na de koers of tocht zwarte of andersgekleurde compressiekousen te dragen. Maar voor het fietsen spreken we af: met korte witte sokken aan de start, anders word je door het wedstrijd- of toursecretariaat onverbiddelijk naar huis gestuurd. Toch?

Dokter von Trapp

1 Scanlan AT, Dascombe BJ, Reaburn PR, Osborne M. *The effects of wearing lower-body compression garments during endurance cycling.* Int J Sports Physiol Perform 2008;3:424-38.

H&W 10 10.indb 574 21-09-10 14:36

Griepvaccinatie bij gezonde volwassenen beperkt symptomen en werkverzuim maar niet de complicaties

Herman Bueving, Hans van der Wouden

Context Ruim 200 virussen veroorzaken influenza-achtige ziektebeelden (koorts, hoofdpijn, (spier)pijn, hoesten en loopneus). Daarvan wordt 7 tot 15% veroorzaakt door influenza. Influenza duurt ongeveer 3 dagen, de nasleep kan echter veel langer zijn. Complicaties van influenza zijn vooral van respiratoire aard; ernstige complicaties en ernstig ziek zijn komen zelden voor. In de tweede helft van de 20e eeuw is getracht de veronderstelde impact van influenza te verkleinen door een jaarlijkse vaccinatie. Door de constante veranderingen in het influenzavirus moet er elk jaar een forse inspanning in geld en menskracht worden geleverd voor de productie, distributie en toediening van het influenzavaccin.

Klinische vraag Wat is het effect van influenzavaccinatie bij gezonde volwassenen (16 tot 65 jaar)?

Conclusie auteurs Influenzavaccinatie heeft een bescheiden effect op het verminderen van de symptomen van influenza en op het aantal dagen arbeidsongeschiktheid. Er is geen bewijs dat vaccinatie complicaties, zoals longontsteking, en overdracht naar anderen voorkomt. In ideale omstandigheden (in het zeldzame geval dat er een goede match is tussen het circulerende virus en het virus in het vaccin) moeten 33 mensen worden gevaccineerd om één influenza-achtig ziektebeeld te voorkomen. In normale omstandigheden (een gedeeltelijke match) is het NNT 100.

Beperkingen De auteurs stellen vast dat het bewijs voor het effect van influenzavaccinatie mager is en waarschuwen dat er aanwijzingen zijn voor manipulatie van de conclusies en zwakke onderzoeken ten onrechte veel gewicht hebben gekregen in de totstandkoming van richtlijnen.

Bron Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev 2010; Issue 7. Art. No.: CD001269.

Erasmus MC, afdeling Huisartsgeneeskunde, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam: dr. H. Bueving, hoofd Huisartsopleiding; dr. J.C. van der Wouden, universitair hoofddocent.
Correspondentie: h.bueving@erasmusmc.nl

Commentaar

Deze Cochrane-review is van een onomstreden methodologische kwaliteit. Voor het beoordelen van het ook in Nederland gebruikelijke vaccin baseren de auteurs zich op ruim 34.000 geïncludeerde gezonde volwassenen in 12 onderzoeken (18 datasets) waarbij het vaccin werd vergeleken met placebo of geen vaccinatie.

Het jaarlijks vaccineren van iedereen om de impact van het influenzavirus te minimaliseren is een wens van veel griepdeskundigen. Voor gezonde volwassenen (16 tot 65 jaar) lijkt vaccinatie echter overbodig. Het effect van het vaccineren van grote groepen mensen moet bovendien worden bezien over meerdere jaren. Omdat de match tussen het vaccin en het circulerende virus vaak niet volledig is en er ook seizoenen nagenoeg zonder influenza zijn zal het NNT nog hoger uitvallen. De Gezondheidsraad adviseert in haar meest recente rapport (2007) iedereen boven de 60 jaar te vaccineren tegen influenza, op basis van door de Raad zelf geïnitieerd Nederlands onderzoek van matige kwaliteit. Voor dat advies was in de vorige uitgave van deze – ook door de Gezondheidsraad aangehaalde – review ook al geen reden. Tevens overweegt de Raad een verdere verlaging van de leeftijd naar 50 jaar. Op basis van het huidige bewijs is dat standpunt niet te handhaven. Integendeel: de Gezondheidsraad zal haar advies voor verlaging van de leeftijd van 65 naar 60 jaar moeten heroverwegen.

Het is verontrustend dat adviesorganen van de overheid deskundigen bevatten die belang hebben bij een bepaald advies. De discussie hierover heeft ook in Nederland gespeeld na de vaccinatiecampagne tegen de pandemie die maar niet kwam. Verontrustend is ook dat wetenschappelijke informatie selectief wordt ingezet. Zo laten de auteurs van deze review zien dat de ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices, de USA pendant van de Gezondheidsraad) de vorige review op een selectieve en misleidende manier heeft gebruikt ter onderbouwing van het advies om de leeftijdgrens naar 50 jaar te verlagen.

Het NHG neemt in de standaard Influenza en influenzavaccinatie (april 2008) het advies van de Gezondheidsraad zonder meer over. De review maakt echter duidelijk dat er op basis van het huidige bewijs geen ondersteuning is voor het vaccineren van gezonde volwassenen.

Bij het advies zouden – zeker in het kader van krimpende budgetten – veel meer vraagtekens mogen worden gezet. In het algemeen lijkt het verstandig om de adviezen van de Gezondheidsraad niet gemakkelijk terzijde te leggen. Wat betreft de griepvaccinatie zouden de huisartsen nog maar eens kritisch naar de overname van het advies in de NHG-standaard moeten kijken.

PEARLS bieden de lezer bruikbare wetenschap voor de werkvloer, op basis van de Cochrane Database of Systematic Reviews.

H&W 10 10.indb 575 21-09-10 14:36

Meisjesbesnijdenis

Vloeberghs E, *Knipscheer* J, *Van der Kwaak* A, *Naleie* Z, *Van den Muijsenbergh* M. *Versluierde pijn. Een onderzoek in Nederland naar de psychische, sociale en relationele gevolgen van meisjesbesnijdenis*. Utrecht: Stichting Pharos, 2010. 120 *pagina's*, € 15,00. ISBN 978-90-75955-72-9. *Te bestellen via www.pharos.nl, bestelnummer* 9P2009.08.

Doelgroep Hulpverleners die in aanraking komen met vrouwen die het slachtoffer zijn van meisjesbesnijdenis.

Inhoud Meisjesbesnijdenis vindt vooral plaats in de oostelijke delen van Afrika; nog steeds lopen jaarlijks drie miljoen meisjes het risico besneden te worden. *Versluierde pijn* is het verslag van een exploratief onderzoek naar de psychische, sociale en relationele gevolgen van meisjesbesnijdenis bij vrouwen die nu in Nederland wonen. Het doel van het onderzoek was het verbeteren van de psychosociale behandeling van deze slachtoffers. Hiervoor was het noodzakelijk meer inzicht te krijgen in de aard en mate waarin meisjesbesnijdenis gevolgen heeft op psychisch, sociaal en relationeel gebied. En in de factoren die belangrijk zijn bij het ontstaan van psychosociale en seksuele problemen.

De auteurs beschrijven helder welke stappen ze hebben ondernomen om de onderzoeksvragen te beantwoorden. Allereerst hebben ze aandacht besteed aan de betekenisgeving van de gevolgen van meisjesbesnijdenis, hoe de vrouwen het leven in Nederland ervaren en hoe zij met klachten en problemen omgaan. Daarna hebben ze de achtergronden beschreven: in welke landen komt meisjesbesnijdenis vooral voor en welke vormen zijn er? Meisjesbesnijdenis wordt vaak aan de islam toegeschreven, maar de achtergronden zijn vooral cultureel bepaald. De ingreep beschermt de maagdelijkheid, is noodzakelijk voor het vinden van een huwelijkspartner en beschermt tegen ontrouw. Het gebruik is zo wijdverbreid dat vrouwen het als normaal ervaren en er status aan ontlenen. Niet-besneden zijn kan om deze reden dus ook in negatieve zin grote gevolgen hebben.

In het kwalitatieve deel worden de thema's die uit focusgroepdiscussies naar voren kwamen in interviews voorgelegd aan 66 vrouwen uit verschillende landen. Het kwantitatieve deel is met behulp van vragenlijsten uitgevoerd.

Uit de resultaten blijkt dat pijn in elk opzicht de boventoon voert. De ingreep wordt doorgaans zonder verdoving gedaan, onverwacht en soms nog steeds tegen de zin van de moeder. De gevolgen zijn verschrikkelijk: de herinnering aan de pijn van de ingreep die telkens weer terugkomt, de pijn en ongemakken bij menstruaties, de pijn bij de eerste pogingen tot seksuele gemeenschap, het onbegrip vaak van de echtgenoot, de pijn bij de bevalling die soms zo erg is dat vrouwen afzien van meer kinderen, de reacties van omstanders bij het zien van geïnfibuleerde vrouwen, de ziekmakende pijn die vrouwen ervaren bij het spreken over de ingreep of over huwelijk en bevalling van andere vrouwen.

Het migratieaspect komt aan bod in de resultaten van de interviews: was meisjesbesnijdenis in het thuisland nog iets wat erbij hoorde – erover praten was taboe – in Nederland ontdekken vrouwen dat het hier niet voorkomt en zelfs strafbaar is. Ze uiten gevoelens van boosheid, schaamte en uitsluiting. De onderzoekers belichten het relationele aspect ten opzichte van de echtgenoot, aspecten van de relatie met moeder en dochter en het omgaan met de gevolgen, het leren accepteren. Positief is dat hier wonende vrouwen voorspellen dat bekendheid en wereldwijde aandacht helpt en dat op den duur meisjesbesnijdenis zal verdwijnen.

Oordeel Indrukwekkend en goed leesbaar verslag van onderzoek naar een pijnlijk cultureel verschijnsel en de gevolgen daarvan bij vrouwen in onze directe omgeving.

Marijke Labots

Waardering ✱✱✱✱✱

✱ = zeer matig
✱✱ = matig
✱✱✱ = redelijk
✱✱✱✱ = goed
✱✱✱✱✱ = niet te missen

H&W 10 10.indb 576 21-09-10 14:36

Fysiotherapie bij arm-, nek- en schouderklachten

Karels C. Arm, neck and shoulder complaints in physical therapy practice: cause and prognosis [*Proefschrift*]. *Rotterdam: Optima Grafische communicatie Rotterdam*, 2010. 159 *pagina's*. ISBN 978-90-8559-603-5.

Dit proefschrift komt voort uit het KANS-F-onderzoek (klachten aan arm, nek en schouder in de fysiotherapiepraktijk) binnen het Erasmus MC. Het proefschrift bestaat uit acht hoofdstukken en is merendeels gebaseerd op artikelen. Het beschrijft drie grote lijnen: het beloop van de klachten in de fysiotherapiepraktijk, ziekmeldingen door patiënten met deze klachten en management van deze klachten.

De onderzoekers bestudeerden het beloop, maar ook prognostische factoren van klachten aan arm, nek en schouder aan de hand van een prospectief cohortonderzoek onder 624 patiënten uit diverse fysiotherapiepraktijken. Gevalideerde vragenlijsten werden afgenomen bij de intake, na 3 maanden en na 6 maanden. Niet verbazingwekkend is dat vooral sociale en psychologische factoren van invloed zijn; met name somatisatie, angst om te bewegen en catastroferen. Bij werkende mensen speelt ook nog eens het gebrek aan beslissingsbevoegdheid/autonomie op het werk een rol bij het blijven bestaan van klachten. Na 6 maanden meldde nog 40% van de ondervraagden klachten te hebben. Dezelfde vragenlijsten werden na 2 jaar herhaald bij dezelfde onderzoekspopulatie. De uitval over die periode was ongeveer een kwart (24%). Dit waren vooral laaggeschoolde mensen met meer comorbiditeit en meer non-specifieke klachten bij aanvang. Uit de overgebleven onderzoekspopulatie had maar liefst 39% gedurende die 2 jaar continu klachten. Achtenvijftig procent van de respondenten die rapporteerden klachtenvrij te zijn binnen 6 maanden na aanvang van de klachten, gaven een recidief van klachten aan tussen 6 en 24 maanden follow-up. Uit het onderzoek komt verder naar voren dat het risico op herhaling bij mannen lager is en wordt verkleind door regelmatig sporten. De belangrijkste prognostische factoren voor de lange termijn follow-up waren dezelfde als eerder beschreven.

De onderzoekers maten het ziekteverzuim bij het werkende gedeelte (483 deelnemers) van de onderzoekspopulatie door zelfrapportage onder de deelnemers en dus niet met de registratie van bijvoorbeeld arbeidsgezondheidszorg. Bij aanvang van de klachten meldde 33% verzuim. De factoren die met verzuim samenhangen zijn te vergelijken met eerdere uitkomsten: somatiseren, bewegingsangst, catastroferen, meer klachten bij aanvang, eerdere traumata aan bewegingsapparaat, en weinig autonomie op het werk. Daarnaast blijken ook fysiek zwaar werk, statisch werk en repeterende bewegingen op het werk bij te dragen aan het ziekteverzuim.

De onderzoekers bestudeerden eerst het omgaan met deze klachten aan de hand van een systematische review van RCT's die over de behandeling van KANS gingen. Zij includeerden 26 onderzoeken en keken naar de effectiviteit van oefeningen, gedragstherapie, ergonomie (inclusief het effect van toetsenborden op klachten), massage, groepstherapie versus individuele therapie en manuele therapie. Het bewijs blijkt beperkt voor oefeningen in vergelijking tot massage, het inlassen van pauzes bij computergebruik, massage bij manuele therapie, manuele therapie en oefeningen en de vorm van sommige toetsenborden.

Daarnaast deden de onderzoekers een observationeel onderzoek naar de behandelmethoden van fysiotherapeuten bij mensen met KANS. De meest voorkomende waren oefentherapie (93%) en massage (87%). Ze vroegen de deelnemende fysiotherapeuten binnen de onderzoekspopulatie onderscheid te maken tussen specifieke KANS en non-specifieke KANS. Daarna keken ze welke behandelingen mensen met KANS kregen. Mensen met niet-specifieke KANS werden vaker behandeld met manipulatieve technieken, vooral de mensen met niet-specifieke, uitstralende, nekklachten. Mensen met specifieke klachten en duidelijk lokale klachten kregen vaker braces. Tot slot keken de onderzoekers nog of niet-specifieke nekklachten samenhangen met de resultaten van manuele versus fysiotherapie behandeling. Hiervoor volgden zij de mensen met de niet-specifieke nekklachten uit de onderzoekspopulatie. Het blijkt dat de ernst van de klacht en catastroferen interactie laten zien met de behandeling. Hoe hoger de score, hoe beter de manuele therapie aanslaat.

Het proefschrift is door de gekozen vorm prettig om te lezen. De uitkomsten zijn niet echt verassend te noemen, maar voor mensen met belangstelling voor het bewegingsapparaat zeker interessant.

Wilma Spinnewijn

H&W 10 10.indb 577 21-09-10 14:36

Antwoorden

1. Juist
2. Onjuist

Bij endometriumablatie verschroeit de gynaecoloog het endometrium tot in de oppervlakkige laag van het myometrium. Hij kan dat doen met hysteroscopische technieken (onder andere laser, elektrode) of blind (onder andere microgolven, ballontherapie). De resultaten zijn afhankelijk van de gebruikte methode, de ervaring van de gynaecoloog en de grootte van het cavum. Ongeveer eenderde van de patiënten krijgt amenorroe, bij eenderde verbetert de klacht en bij eenderde is er nauwelijks verschil. Curretage heeft geen therapeutisch effect en wordt niet meer aanbevolen.

Meijer LJ, *Bruinsma* ACA, *Pameijer* AS, *Drost* B, *Hohmann* FP, *Leusink* GL, *et al*. NHG-*Standaard Vaginaal Bloedverlies* (*Tweede herziening*). *www.nhg.org*. *Geraadpleegd in juli* 2010.

Van Damme J, *Essed* GGM. *Reeks praktische huisartsgeneeskunde*: *Gynaecologie*. *1e druk*. *Houten/Diegem*: *Bohn Stafleu van Loghum*, 1999.

3. Onjuist
4. Juist

Ructus (boeren) zonder bijkomende klachten is vaak het gevolg van verkeerd eet- en drinkgedrag, waarbij de patiënt grotere hoeveelheden lucht inslikt dan de maag kan verwerken. Vaak ligt hier haast, gulzigheid of nervositeit aan ten grondslag. Ook pure aërofagie (het inslikken van lucht zonder bijmenging van voedsel of drank) kan ructus veroorzaken. Logopedie kan helpen een betere slikmethode aan te leren. De werking van gasreducerende medicatie is niet bewezen.

Bredenoord AJ, *Weusten* BLAM, *Timmer* R, *Vandevoorde* RRA, *Smout* AJPM. *Boeren* (*ructus*). *Ned Tijdschr Geneeskd* 2006;150:1385-9.

Eekhof JAH, *Knuistingh Neven* A, *Opstelten* W, *redactie*. *Kleine kwalen in de huisartspraktijk*. *5e druk*. *Maarssen*: *Elsevier Gezondheidszorg*, 2007.

5. Juist
6. Juist
7. Onjuist

Groeipijn is een diepe pijn in beide benen (kuiten of dijen) die midden in de nacht optreedt en waarvan het kind huilend wakker wordt. Wrijven over de benen of strekoefeningen kunnen de klachten verminderen. Groeipijn kent een intermitterend verloop en duurt een aantal maanden tot twee jaar. De anamnese is gericht op de differentiatie tussen groeipijn en ernstiger afwijkingen; de huisarts vraagt specifiek naar gewrichtsklachten en algemene symptomen als koorts en beperkingen. Lichamelijk onderzoek zou geen afwijkingen moeten opleveren, met name eenzijdige klachten of goed te lokaliseren pijn kunnen wijzen op serieuze afwijkingen.

Visser JD. *Kinderorthopaedie*: *pluis of niet pluis*. *Een leidraad voor de eerstelijns gezondheidszorg*. *10e druk*. *Groningen*: *Van Denderen*, 2009.

Eekhof JAH, *Knuistingh Neven* A, *Opstelten* W. *Kleine kwalen bij kinderen*. *Tweede druk*. *Amsterdam*: *Elsevier Gezondheidszorg*, 2009.

8. Juist
9. Juist

De ziekte van Ménière bestaat uit aanvallen van draaiduizeligheid met oorsuizen en gehoorvermindering. Die gehoorvermindering is aanvankelijk reversibel, maar is na meerdere aanvallen vaak blijvend en progressief. Het audiogram laat na verloop van tijd een perceptief gehoorverlies zien, met name van de lage tonen. Ook het oorsuizen blijft bij ongeveer de helft van de patiënten bestaan. De ziekte van Ménière ontstaat meestal rond het 40e tot 50e jaar, begint bij één oor maar kan zich uitbreiden naar het andere oor. De draaiduizeligheidsaanvallen zijn na 20 minuten tot enkele uren op zijn heftigst en kunnen nog enkele dagen aanhouden.

Medicamenteuze behandeling kan bestaan uit een anti-emeticum tegen de vaak aanwezige misselijkheid; betahistine wordt wel gebruikt tegen de draaiduizeligheid, maar het effect hiervan is niet bewezen.

Verheij AAA, *Van Weert* HCPM, *Lubbers* WJ, *Van Sluisveld* ILL, *Saes* GAF, *Eizenga* WH, *et al*. NHG-*Standaard Duizeligheid*. *www.nhg.org*. *Geraadpleegd in juli* 2010.

10. Onjuist

De Wet op de lijkbezorging is niet van toepassing op een premature partus of abortus provocatus bij een amenorroeduur van minder dan 24 weken is. Dat houdt in dat er geen officiële regels zijn, niets is verplicht of verboden. Het is toegestaan het kind te laten cremeren of begraven en het kind mag worden bijgeschreven in het trouwboekje; hiervoor hoeft geen aangifte te worden gedaan bij de burgerlijke stand.

Wet op de lijkbezorging, *hoofdstuk* 1, *artikel* 2.

KNMG *Vademecum*, VI.04. *De dokter en de dood*, 1.3 *Doodgeboren kinderen*. *Versie* 3.0, 2002.

http://overheidsloket.overheid.nl/index.php?p=product&product_id=1000317.

H&W 10 10.indb 578 21-09-10 14:36