

Astma bij kinderen



Samenvatting van de herziene richtlijnen van de Sectie Kinderlongziekten van de NVK

Opgesteld te Hilversum op 3 oktober en 23 november 2007
Onder redactie van Prof. dr. J.C. de Jongste en dr. E.J.L.E. Vrijlandt



Astma bij kinderen

Samenvatting van de herziene richtlijnen van de Sectie Kinderlongziekten van de NVK

Opgesteld te Hilversum op 3 oktober en 23 november 2007

Onder redactie van
Prof. dr. J.C. de Jongste en dr. E.J.L.E. Vrijlandt

Colofon

Astma bij kinderen

herziene richtlijnen van de Sectie Kinderlongziekten van de NVK

ISBN/EAN: 978-90-9023508-0

© 2008, Sectie Kinderlongziekten, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Postbus 20059
3502 LB Utrecht

Gedrukt bij:
Jurriaans Lindenbaum Grafimedia
Keienbergweg 109,
1101 GG te Amsterdam Zuidoost
Telefoon: 020 342 54 25

Alle rechten voorbehouden.

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, fotografie of op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Sectie Kinderlongziekten, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde of de uitgever.

Deze richtlijnen zijn tot stand gekomen onder de supervisie van leden van de Sectie Kinderlongziekten en vastgesteld op 3 oktober en 23 november 2007 te Hilversum. De richtlijnen vertegenwoordigen de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijnen.

De richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor in het belang van een goede zorg voor de patiënt, afwijking van de richtlijnen wenselijk is. Voor het gebruik van medicijnen raden wij aan de actuele 1B-teksten te raadplegen.

Inhoudsopgave

| | |
|--|-----|
| Voorwoord..... | 7 |
| Werkgroepleden en auteurs..... | 9 |
| 1. Preventie van astma bij kinderen..... | 11 |
| 2. Diagnostiek naar astma bij kinderen | 25 |
| 3. Medicamenteuze onderhoudsbehandeling..... | 35 |
| 4. Moeilijk behandelbaar en therapieresistent astma..... | 51 |
| 5. Monitoring..... | 71 |
| 6. De kinderlongverpleegkundige..... | 83 |
| 7. Astmamanagement en -educatie..... | 91 |
| 8. Implementatie van de richtlijnen voor astma bij kinderen..... | 95 |
| Affiliaties van de auteurs..... | 102 |
| Geraadpleegde literatuur..... | 105 |

Voorwoord

Astma is bij kinderen de meest voorkomende chronische aandoening en heeft in de afgelopen decennia een grote toename in prevalentie vertoond. De afgelopen jaren zijn veel nieuwe resultaten van onderzoek beschikbaar gekomen die ons inzicht in de pathogenese, heterogeniteit, diagnostiek en behandeling van astma belangrijk hebben beïnvloed.

De Sectie Kinderlongziekten van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde heeft sinds 1990 regelmatig een actuele richtlijn gepubliceerd met de recente inzichten over astma bij kinderen. Dit boekje bevat de nieuwste herziening van deze richtlijn, zoals die door de SKL in 2007 is opgesteld. In werkgroepen hebben leden van de SKL aan de hand van een groot aantal vraagstellingen de nieuwste gegevens uit wetenschappelijk onderzoek systematisch en kritisch beoordeeld, en verwerkt in een herziene consensustekst.

Verscheidene onderwerpen zijn nieuw in deze versie: monitoring van astma, moeilijk behandelbaar astma, en de kinderlongverpleegkundige. Het onderwerp allergische rhinitis is ditmaal niet door een afzonderlijke werkgroep behandeld. Ook de behandeling van acuut astma / de status astmatics is niet door een werkgroep onderzocht omdat een gezamenlijke richtlijn met de collegae van de sectie Kinder Intensive Care reeds in een vergevorderd stadium is. Gekozen is voor een toegankelijke tekst, waarbij details over de geraadpleegde literatuur zijn weggelaten en de nadruk ligt op leesbaarheid en de betekenis van nieuwe inzichten voor de praktijk. De geraadpleegde bronnen zijn als addendum toegevoegd.

Voor een volledige weergave van de richtlijnteksten en de literatuurreferenties wordt verwezen naar onze website (www.pedinet.nl) waarop de verschillende hoofdstukken en literatuurreferenties integraal zijn gepubliceerd.

De Sectie Kinderlongziekten hoopt dat deze uitgave in de komende jaren een bijdrage zal leveren aan een rationele en effectieve benadering van astma in de praktijk van de kinderarts.

Johan de Jongste, Elianne Vrijlandt,
Rotterdam/Groningen, juni 2008

Werkgroepleden en auteurs

| | |
|--------------------------------------|---|
| Preventie: | Dr. E. Dompeling, kinderarts-pulmonoloog Dr. H.G.M. Arets, kinderarts-pulmonoloog Dr. W.A.F. Balemans, kinderarts-pulmonoloog Dr. G.H. Koppelman, kinderarts Drs. M.C. Kuethe, kinderarts |
| Diagnostiek: | Dr. E.J.L.E. Vrijlandt, kinderarts-pulmonoloog Prof. dr. C.K. van der Ent, kinderarts-pulmonoloog Dr. P.J.F.M. Merkus, kinderarts-pulmonoloog Drs. M. Nuysink, kinderarts-pulmonoloog |
| Medicamenteuze behandeling: | Drs. B.L. Rottier, kinderarts-pulmonoloog Drs. M.L. Brouwer, kinderarts-pulmonoloog Dr. J.J.E. Hendriks, kinderarts-pulmonoloog Dr. H.M. Janssens, kinderarts |
| Moeilijk behandelbaar astma: | Dr. A.L.M. Boehmer, kinderarts-pulmonoloog Dr. H.J.L. Brackel, kinderarts-pulmonoloog Prof. dr. E.J. Duiverman, kinderarts-pulmonoloog Dr. E.E.M. van Essen-Zandvliet, kinderarts-pulmonoloog Dr. B. van Ewijk, kinderarts-pulmonoloog Drs. E.J. van de Griendt, kinderarts Dr. C.A.C. Hugén, kinderarts Dr. A.M. Landstra, kinderarts-pulmonoloog Dr. F.G.A. Versteegh, kinderarts |
| Monitoring: | Dr. M.W.H. Pijnenburg, kinderarts-pulmonoloog Prof. dr. W.M.C. van Aalderen, kinderarts-pulmonoloog Dr. H.J.L. Brackel, kinderarts-pulmonoloog Dr. A.A.P.H. Vaessen-Verberne, kinderarts-pulmonoloog |
| De kinderlongverpleegkundige: | Dr. F.G.A. Versteegh, kinderarts T. Dauven, nurse practitioner Drs. J.W.C.M. Heijns, kinderarts-pulmonoloog Drs. A.F. Nagelkerke, kinderarts-pulmonoloog |
| Educatie en implementatie: | Dr. A.B. Sprikkelman, kinderarts-pulmonoloog Dr. Q. Jöbbs, kinderarts-pulmonoloog Dr. A.M. Landstra, kinderarts-pulmonoloog Drs. J.L. Yntema, kinderarts-pulmonoloog |

Aan de voorbereidende discussies werd bijgedragen door dr. N. Ten Hacken, longarts, dr. I. J.M. Smeele, huisarts, Mw drs. S.M. Labots-Vogeleang, huisarts

1. Preventie van astma bij kinderen

E. Dompeling, B. Arets, W. Balemans, G.H. Koppelman, M. Kuethe

Samenvatting belangrijkste veranderingen ten opzichte van 2002:

- Een effect van huisstofmijtallergeenreductie bij de primaire preventie van allergie en astma in de algemene populatie is vooralsnog niet aangetoond. Het adviseren van stringente huisstofmijtwerende maatregelen lijkt niet aangewezen; huisstofmijtreductie als primair preventieve mono-interventie bij hoog-risico populaties lijkt niet effectief.
- Huisstofmijtreductie als onderdeel van een multiële interventie (samen met borstvoeding, vermindering van expositie aan dierallergenen, stoppen met roken) bij hoog-risico kinderen heeft een primair preventief effect op de ontwikkeling van astma.
- Bij kinderen met reeds aantoonbare allergie zijn gecombineerde maatregelen gericht op de vermindering van huisstofmijtallergenen en allergenen van huisdieren, stoppen met blootstelling aan sigarettenrook, ventilatie en vermindering van vochtplekken in huis zinvol.
- Bij kinderen met astma en allergische sensibilisatie voor huisstofmijt worden matrashoezen en gladde vloerbedekking in de slaapkamer aangeraden.
- Het preventief verwijderen van huisdieren in de fase voorafgaand aan ontwikkeling van allergieën en/of astma lijkt niet aangewezen.
- Borstvoeding kan de ontwikkeling van allergische sensitisatie, astma, eczeem en allergische rhinitis remmen. Het advies aan moeders is om uitsluitend borstvoeding te geven gedurende tenminste 4-6 maanden.
- Bezoek aan een crèche of kinderdagverblijf doet de frequentie van piepen/zagen en luchtweginfecties in de eerste levensjaren toenemen maar lijkt de kans op de ontwikkeling van astma en allergieën op latere leeftijd mogelijk te kunnen reduceren. Crèchebezoek wordt daarom niet ontraden.
- Voor de toepassing van probiotica bij kinderen ter preventie van astma en allergie bestaat onvoldoende evidentie. Vooralsnog wordt het gebruik niet geadviseerd.
- Er is geen reden om af te zien van vaccinaties zoals die in het huidige vaccinatieprogramma zijn opgenomen met het doel de kans op astma en allergie te verminderen.
- Aan de ouders moet roken tijdens de zwangerschap dan wel in de nabijheid van het kind krachtig worden ontraden.
- Influenzavaccinatie bevelen wij niet aan voor astmapatiënten in het algemeen; mogelijk is vaccinatie zinvol bij een selecte groep van kinderen met ernstig astma.
- Een primair preventieve behandeling met inhalatiecorticosteroïden bij hoog-risico kinderen (met piepen of met eczeem) om astma te voorkomen is niet effectief en wordt niet geadviseerd.
- Overgewicht bij kinderen (met astma) dient te worden voorkomen.
- Blootstelling aan een kat of hond in huis bij gesensibiliseerde kinderen met astma leidt tot ernstiger astma. Het houden van huisdieren bij gesensibiliseerde kinderen met astma wordt daarom afgeraden.

Wetenschappelijke verantwoording

Voor beschrijving van de toegepaste literatuur zoekstrategie, gedetailleerde beschrijving van de geraadpleegde literatuur en voor literatuurreferenties wordt verwezen naar de volledige documenttekst op Pedianet (www.pedianet.nl).

Primaire preventie van de ontwikkeling van astma

Een belangrijk deel van allergische ziekten bij kinderen, ca. 40%, wordt niet verklaard door een familiair voorkomen of een genetische predispositie maar door omgevingsfactoren. Het is daarom van belang om ons bij primaire preventie niet alleen op hoog-risicokinderen te richten maar ook op de algemene populatie. Er zijn wel aanwijzingen dat de genetisch gepredisponerde kinderen al in een vroege fase anders kunnen reageren dan kinderen zonder een genetische predispositie.

Primaire preventie in de zwangerschap. In de zwangerschap kunnen diverse invloeden het ongeboren kind bereiken. Deze hebben potentieel effecten op het kind, vooral indien het kind genetische aanleg heeft voor de ontwikkeling van allergie en astma. Blootstelling van de moeder aan allergenen, bepaalde voedingsstoffen, en sigarettenrook blijken het ongeboren kind te kunnen beïnvloeden. De impact van timing en mate van expositie op het verloop van sensibilisatie en klachten bij het kind is nog niet goed vastgesteld. Allergeenvermijding tijdens de zwangerschap wordt dan ook niet geadviseerd als preventieve maatregel. Het effect van *huisstofmijtwerende maatregelen* is in verschillende onderzoeken bestudeerd. Recent onderzoek vond dat de mate van blootstelling aan huisstofmijt- of katallergeen vanaf de vroege jeugd uiteindelijk niet gerelateerd was aan de prevalentie van astma, piepen en hyperreactiviteit op de leeftijd van 7 jaar. Hieruit kan nog niet worden geconcludeerd dat interventie daarom op lange termijn niet zinvol zou zijn; het betreffende onderzoek was hiervoor niet opgezet.

Kunnen *allergeenreducerende maatregelen* de ontwikkeling van atopische sensitisatie, allergische ziekten en/of astma voorkomen? Gebruik van mijtallergeendichte matrashoezen eventueel in combinatie met andere maatregelen kan de blootstelling aan met name huisstofmijtallergenen verminderen. Het belang ervan voor de primaire preventie van atopische sensitisatie en de ontwikkeling van allergische ziekten en/of astma is echter nog onduidelijk. Mogelijk is huisstofmijtreductie in combinatie met andere interventies (borstvoeding, stoppen met roken, etc.) wel in staat om astma en andere atopische ziekten te voorkomen.

Roken Er zijn geen onderzoeken die het effect van stoppen met passief roken als mono-interventie voor primaire preventie hebben getoetst. De nadelige causale effecten van passief roken op de kans op astmasymptomen zijn echter onomstotelijk aangetoond, zodat voldoende reden bestaat om stoppen met roken als interventie maatregel aan te bevelen.

Het effect van *verwijderen van huisdieren* als preventie maatregel is nauwelijks onderzocht. Onderzoek naar de associatie tussen het hebben van huisdieren en de kans op allergie en astma geven tegenstrijdige resultaten. In de algemene populatie zijn aanwijzingen gevonden

voor een verlaagde prevalentie van astma bij blootstelling aan een kat of hond op jonge leeftijd. Dergelijk onderzoek is gevoelig voor 'confounding by behaviour': het kan zijn dat families die neigen tot allergische ziekten eerder de kat of hond weg doen dan andere gezinnen, hetgeen aanleiding kan zijn voor vertekening van de onderzoeksgegevens. Of het vermijden van huisdieren kan bijdragen aan de primaire preventie van astma bij hoog-risicokinderen moet nog verder onderzocht worden: hierover ontbreken nog prospectieve gegevens. Mogelijk is reductie van huisdierallergenen als onderdeel van een multipele interventie effectief (zie aldaar).

De effecten van *borstvoeding* op de ontwikkeling van allergische ziekten en astma zijn niet eenduidig. Op de korte termijn zijn gunstige preventieve effecten gevonden. Of een gunstige invloed van borstvoeding ook op lange termijn aanhoudt is onzeker. Samenvattend kan gezegd worden dat borstvoeding de kans op astma in de eerste levensjaren lijkt te verminderen, waarbij een termijn van tenminste 4-6 maanden uitsluitend borstvoeding wordt aanbevolen.

Kinderdagverblijven Kinderen die een kinderdagverblijf bezochten hadden meer nachtelijk hoesten, een loopneus of een verstopte neus zonder verkoudheid. De kans op een door een dokter gestelde diagnose astma was hoger bij kinderen die al onder de twee jaar naar een kinderdagverblijf gingen. Bezoek aan een kinderdagverblijf onder de 6 maanden ging samen met een lager risico op de ontwikkeling van astma maar met een hoger risico op frequent piepen op de leeftijd van twee jaar. In de PIAMA-studie is de relatie tussen kinderdagverblijven en het optreden van luchtweginfecties ook onderzocht. Het bezoek aan een kinderdagverblijf in het eerste levensjaar was gerelateerd aan een hogere incidentie van luchtweginfecties. Dit effect was groter in kinderen met atopie in de familie. Recente gegevens op de leeftijd van 8 jaar laten echter geen preventief effect op astma en allergie zien. Samenvattend blijkt bezoek aan een kinderdagverblijf in het algemeen gerelateerd te zijn aan een hogere frequentie van luchtweginfecties en perioden met wheezing in de eerste levensjaren. Echter, de kans op atopische sensibilisatie en astma later is mogelijk verminderd of onveranderd. De effecten zijn vooral duidelijk bij kinderen die al jong (eerste levensjaar) naar een kinderdagverblijf gaan. Het kan zijn dat vroege expositie aan een kinderdagverblijf aanleiding geeft tot meer infecties op jonge leeftijd wat een gunstig effect zou kunnen hebben op de regulatoire T-cellen en de Th2/Th1 balans bij kinderen. Bewijs in deze richting moet nog geleverd worden.

Onderzoek naar effecten van *probiotica* zijn van de laatste jaren. De hygiëne-hypothese en de gedachte dat infecties op vroege leeftijd beschermend zouden kunnen zijn voor astma en allergie hebben interesse in deze producten gewekt. Een probioticum is een preparaat met levende, goed gedefinieerde micro-organismen (bv. Bifidobacterium species, of Lactobacillus species), dat wordt gegeven met als doel om de microflora in een bepaald orgaan van de gastheer te veranderen en daarmee de gezondheid te bevorderen. Eén studie is gerapporteerd die voldoende lange follow-up heeft om het effect van probiotica op de primaire preventie van astma te onderzoeken. Probiotica interventie (Lactobacillus rhamnosus) in de laatste vier weken van de zwangerschap en bij de kinderen gedurende de eerste 6 levensmaanden

leidde op de leeftijd van 2 en 7 jaar tot een significante afname van eczeem. Dit beschermende effect werd niet geobserveerd voor sensitisatie, allergische rhinitis en astma. Er leek zelfs een trend te zijn voor een toegenomen risico op deze ziekten bij probioticagebruik. Een andere studie werd uitgevoerd bij kinderen die een hoog risico hadden op het ontwikkelen van een allergische ziekte. In de laatste 2 tot 4 weken van de zwangerschap en gedurende de eerste 6 maanden van het leven kregen respectievelijk moeder en kind actieve behandeling of placebo. Probiotica hadden geen invloed op het voorkomen van een allergische ziekte. Astma, dat op de leeftijd van twee jaar bij 3.2% van de kinderen werd vastgesteld, werd niet apart geanalyseerd. Probiotica hadden geen beschermend effect op sensitisatie.

Vaccins hebben theoretisch risico's om allergische immunopathologie te beïnvloeden. Dit kan samenhangen met de aard van het antigeen (kinkhoest, difterie/tetanus), adjuvantia (zoals aluminium) en stabilisatoren (zoals gelatine). Ook kan vaccinatie allergie beïnvloeden door minder natuurlijke infecties, waarbij dan onvoldoende Th1-polarisatie kan optreden. Er bestaat echter onvoldoende evidentie dat vaccinatie bijdraagt aan de ontwikkeling van allergie en astma. Gelet op de zeer belangrijke gezondheidseffecten van het vaccinatieprogramma, is het advies om niet af te zien van vaccinatie met het oogmerk om de kans op allergische aandoeningen te beperken, ook niet bij kinderen met verhoogd risico op allergie. Het is belangrijk bij de ontwikkeling van vaccins die in de komende jaren plaatsvindt nauwkeurig de mogelijke effecten op ontwikkeling van allergie en astma te bestuderen.

Bij schoolkinderen met *overgewicht* was het risico op astma later 1.5 keer zo groot dan bij kinderen zonder overgewicht. Voor een hoog geboortegewicht was het risico ook licht verhoogd. Als mogelijke verklaringen voor de relatie tussen overgewicht en astma worden genoemd: gastrooesofageale reflux, meervoudig onverzadigde vetten, hormonale invloeden, atopie, effecten van adipokines (leptine, TNF-alpha, eotaxin), en mechanische effecten van overgewicht. Er zijn geen RCTs die het effect van afvallen bij kinderen met astma bestuderen. Ook zijn er geen studies die het primair preventief effect van afvallen bij kinderen met overgewicht (maar nog zonder astma) bestuderen. Samengevat kan gesteld worden dat kinderen met overgewicht een verhoogd risico op de ontwikkeling van astma hebben. Bij kinderen kan niets definitiefs geconcludeerd worden over de mogelijkheden voor preventie. Recent zijn drie studies verricht naar de mogelijkheden van primaire preventie met *inhalatiecorticosteroiden* bij hoog-risicokinderen. Deze studies bevinden zich in het overgangsgedebied tussen primaire en secundaire preventie, en laten eenduidig zien dat een vroege interventie met inhalatiecorticosteroiden bij hoog-risico kinderen niet in staat is om de verdere ontwikkeling van astma te voorkomen. Derhalve is het advies om behandeling met inhalatiecorticosteroiden niet toe te passen als primair preventieve behandeling van astma.

Het effect van *immunotherapie* bij de primaire preventie van astma is in meerdere studies onderzocht. Nadelen van deze studies zijn: 1) geen placebogroep; 2) relatief kleine aantallen; 3) een heel geselecteerde populatie (allergische rhinoconjunctivitis met graspollen en/of berkenpollen allergie maar geen andere allergieën); 4) geen blinding. Dit alles maakt de resultaten niet eenvoudig generaliseerbaar. Wellicht is primaire preventie van astma met

allergeen-immunotherapie bij een beperkte groep kinderen mogelijk. Meer onderzoek is nodig voordat definitieve conclusies t.a.v de primaire preventie getrokken kunnen worden.

Luchtvervuiling Potentieel risicoverhogende bestanddelen van buitenlucht zijn ozon, inhaalbare kleine deeltjes 'particulate matter' (PM) kleiner dan 2.5 micron (PM_{2.5}) of kleiner dan 10 micron (PM₁₀), zwaveldioxide, stikstofoxiden en koolmonoxide. Mogelijk zijn kinderen extra kwetsbaar voor de schadelijke effecten van luchtvervuiling gezien de langere tijd dat ze buiten zijn, de luchtweganatomie, en de hogere persoonlijke expositie (bv. aan PM₁₀) bij kinderen dan bij volwassenen. Voor de situatie in Nederland is een recent artikel van de PIAMA studie van belang. In dit geboortecohort werd luchtvervuiling ten gevolge van verkeer gemodelleerd op basis van woonadres voor elk kind in de studie en kon dit worden gecorreleerd aan het optreden van luchtwegklachten, astma en sensibilisatie op de leeftijd van 4 jaar. Per kwartiel van toename in luchtvervuiling werd een toegenomen risico gevonden op het optreden van dokter-gediagnosticeerd astma. Ook werd een toename gevonden in het optreden van sensibilisatie in een subgroep. Een recente studie die de relatie tussen de ernst van astma en luchtvervuiling analyseert is de CAMP studie in 8 steden in de Verenigde Staten. Toenames van astmasymptomen en gebruik van astmamedicatie werden geobserveerd bij een toename in CO (1 ppm verandering) en NO₂ (20 ppm). De consistentie van de associatie tussen de ernst van astma en luchtvervuiling heeft nog niet geleid tot specifieke aanbevelingen. Hoewel soms wordt aanbevolen om bij bepaalde niveaus van luchtvervuiling kinderen met astma binnen te houden, wordt dit advies niet ondersteund door onderzoek waarin deze interventie daadwerkelijk is onderzocht.

Astma is een multicausale ziekte waarbij diverse genetische en omgevingsinvloeden een rol spelen. Het is daarom niet verwonderlijk dat een aantal interventiestudies niet een mono-interventie maar het effect van *multiple interventies* hebben onderzocht. Mogelijk is de ontwikkeling van astma alleen te beïnvloeden als op meerdere risicofactoren geïnterveneerd wordt. De 'oudste' studie is de Isle of Wight studie. In een prenataal gestart onderzoek bij 120 kinderen met een genetische predispositie voor allergische ziekten vanwege familiale belasting werd onderzocht of een interventie met borstvoeding/ hypoallergene voeding en maatregelen ter reductie van de huisstofmijt (acaricide) de ontwikkeling van allergische ziekten zou kunnen voorkomen. De ontwikkeling van allergische ziekten en allergische sensibilisatie werd blind vastgesteld op de leeftijd van 2, 4 en 8 jaar. De interventie had een significant gunstig effect op de ontwikkeling van astma, eczeem, allergische rhinitis en allergische sensibilisatie. De Canadian Childhood Asthma Primary Prevention (CCAPP) study onderzocht het effect van een gecombineerde interventie met maatregelen ter vermindering van blootstelling aan huisstofmijt, huisdierallergenen, vermijden van blootstelling aan sigarettenrook, borstvoeding en uitstellen van vast voedsel. De interventie werd al prenataal gestart. Op de leeftijd van 7 jaar bleek de prevalentie van dokter-gediagnosticeerd astma lager in de interventiegroep dan in de controlegroep, maar er waren geen verschillen in allergische rhinitis, eczeem, positieve huidtesten en bronchiale hyperreactiviteit. Ook als astma anders werd gedefinieerd (aanwezigheid van wheeze en bronchiale hyperreactiviteit) werd minder astma in de interventiegroep gevonden dan in de controlegroep. In een recente meta-analyse van

Van Schayck et al. werd gekeken naar de effectiviteit van multiële interventies en mono-interventies voor de primaire preventie van astma in 10 prospectieve geboortecohorten. Multiële interventiestudies bleken een significant effect te hebben terwijl mono-interventiestudies geen effect hadden. Dit was zowel het geval voor kinderen onder als bij kinderen boven de 5 jaar. Samenvattend lijkt een multiële interventie gericht op vermindering van blootstelling aan allergenen, sigarettenrook en stimuleren van het geven van borstvoeding een primair preventief effect te hebben op de ontwikkeling van astma.

Conclusies - primaire preventie

- Kinderen met verhoogd risico (tenminste 1 eerstegraads familielid met een allergische aandoening) komen in aanmerking voor primaire preventie.
- Huisstofmijtreductie als primair preventieve mono-interventie voor astma bij hoog-risicogroepen is niet effectief.
- Een multipale interventie (stoppen met roken, vermindering van allergenen) lijkt wel primair preventief voor astma bij hoog-risicokinderen.
- Probiotica beschermen niet tegen astma.
- Een vroege behandeling met inhalatiecorticosteroïden bij jonge kinderen met langdurige of frequente perioden met piepen en zagen, en/of aanwezigheid van eczeem voorkomt astma niet.
- Vaccinaties uit het rijksvaccinatieprogramma gaan niet samen met een hoger risico op astma of allergische sensitatie.
- Blootstelling aan sigarettenrook in utero of in de eerste levensjaren gaat samen met meer luchtwegklachten, een lagere longfunctie, en meer bronchiale hyperreactiviteit.
- Aanwezigheid van een kat of hond op jonge leeftijd geeft in de algemene populatie geen verhoogd risico op astma.
- Borstvoeding remt de ontwikkeling van allergische sensitatie, astma, eczeem en allergische rhinitis op jonge leeftijd. De effecten op lange termijn zijn onduidelijk.
- Kinderen met overgewicht ($BMI > 20 \text{ kg/m}^2$) hebben meer kans op astma.
- Luchtvervuiling is gerelateerd aan luchtwegklachten en de mate van controle van astma.

Aanbevelingen - primaire preventie

- Passief en actief roken door kinderen moet krachtig worden ontraden.
- Een primaire preventieve behandeling met inhalatiecorticosteroiden bij kinderen met een hoog risico op astma (lange periode of meerdere perioden met piepen/zagen en/of doorgemaakt eczeem) is niet zinvol.
- Kinderen met een hoog risico op astma (tenminste 1 eerstegraads familielid met een allergische aandoening) hebben baat bij een gecombineerde interventie met borstvoeding gedurende 6 maanden, stoppen van passief roken, en vermindering van allergenen van dieren en huisstofmijt.
- In de algemene bevolking wordt het verwijderen van huisdieren als primair preventieve maatregel ontraden.
- Het geven van borstvoeding gedurende tenminste 4-6 maanden na de geboorte kan in de eerste levensjaren astma en allergie verminderen.
- Er is geen reden om af te zien van vaccinaties zoals die in het huidige rijksvaccinatieprogramma zijn opgenomen met het doel de kans op astma en allergie te verminderen.
- Influenzavaccinatie bevelen wij niet aan voor astmapatiënten in het algemeen; mogelijk is vaccinatie als tertiaire preventie zinvol bij een selecte groep van kinderen met ernstig astma.
- Het ontstaan van overgewicht bij kinderen (met astma) moet zoveel mogelijk voorkomen worden.

Beloop van astma en secundaire preventie

Secundaire preventie heeft tot doel de kans op genezing van een aandoening te vergroten door vroegtijdige detectie. De vraag is hier dan ook: wat zijn de vroege verschijnselen van astma en allergie, en welke maatregelen zijn zinvol om het ziektebeloop in een vroeg stadium gunstig te beïnvloeden? Als vroege maat voor allergie kan worden gekeken naar het totale IgE-gehalte van het serum of naar specifiek IgE, en/of kunnen huidtesten met allergenen worden verricht. De hoeveelheid totaal IgE in navelstrengbloed en ook op 2-jarige leeftijd blijkt onvoldoende predictieve waarde te hebben voor de ontwikkeling van allergische aandoeningen. De aanwezigheid van specifiek IgE tegen kippenei voorspelt het ontstaan van inhalatie-allergie en kan dus dienen als vroege marker. Ook een positieve eerstegraads familieanamnese voor allergie en de aanwezigheid van atopisch eczeem op de zuigelingenleeftijd kunnen gebruikt worden als markers voor identificatie van kinderen voor wie secundaire preventie van astma en allergie in aanmerking komt. Verschillende studies laten zien dat de combinatie van allergische familiale belasting, atopische dermatitis en vroege sensibilisatie, vooral met inhalatieallergenen, een belangrijke voorspellende waarde heeft voor de ontwikkeling van allergisch astma. De precieze predictieve waarde van deze factoren wordt momenteel gekwantificeerd in de lopende cohortstudies.

Bij astma is vroege diagnose moeilijker dan bij atopie (zie hoofdstuk Diagnostiek). Anamnestiche gegevens van de ouders zijn onbetrouwbaar en symptomen zijn in de eerste levensjaren zeer specifiek. Met de huidige stand van zaken moet secundaire preventie van astma dus gericht worden op kinderen bij wie op grond van de anamnese verdenking bestaat op variabele luchtwegobstructie en hyperreactiviteit, waarbij het onvermijdelijk is dat daarbij een grote groep kinderen wordt betrokken die uiteindelijk geen astma zal blijken te hebben. Omdat astma bij de meeste kinderen gepaard gaat met allergie kan de secundaire preventie bij allergische kinderen mogelijk ook bijdragen aan secundaire preventie van astma. Verschillende longitudinale en cross-sectionele studies hebben aangetoond dat bij kinderen met verhoogd genetisch risico op allergie de mate van *blootstelling aan allergeen* (huisstofmijt, kakkerlak, huisdieren) dosisafhankelijk geassocieerd is aan de mate van sensibilisatie, en aan het optreden van astmasymptomen. Effecten van allergeenreductie zijn op korte termijn meetbaar als vermindering van symptomen en verbetering van longfunctie en hyperreactiviteit.

In een groot onderzoek bij kinderen met atopisch astma (5 tot 11 jaar oud) uit 7 grote Amerikaanse steden werd gekeken naar het effect van 1 jaar interventie gericht op vermindering van blootstelling aan allergenen, schimmelplekken, sigarettenrook, en educatie van de ouders/verzorgers van de kinderen. De interventiegroep had significant minder astmasymptomen dan de controlegroep. In een andere RCT bij kinderen met astma van 6 tot 12 jaar oud in Baltimore werd een interventie toegepast gedurende een jaar met educatie thuis, matrashoezen, een hoogefficiënte luchtfilter en verwijdering van kakkerlakken en knaagdieren thuis. In de interventiegroep trad een significante daling op van het aantal kleine deeltjes < 10 micron en van de kakkerlakallergeen. In de interventiegroep waren astmasymptomen

significant lager dan in de controlegroep maar geen effect van de interventie werd gezien op de longfunctie, bezoeken aan de spoedeisende hulp, en nachtelijke symptomen. Hoewel deze studies een positief effect hebben laten zien is de vertaling naar de Nederlandse situatie niet makkelijk. Het advies is om in afwachting van goede studies bij kinderen met allergisch astma wel te saneren.

Huisstofmijtallergeen impermeabele matrashoezen verminderen de blootstelling aan huisstofmijtallergeen en zijn in sommige studies effectief gebleken ter preventie van symptomen bij gesensibiliseerde patiënten. Toepassing van matrashoezen bij atopische zuigelingen met sensibilisatie voor voedingsallergenen had mogelijk een gunstig preventief effect op huisstofmijtallergie gedurende een follow-up van 1 jaar. In een meta-analyse volgens Cochrane principes werden geen duidelijke effecten van huisstofmijtwerende maatregelen op klachten, longfunctie of medicatiegebruik bij astmapatiënten met een huisstofmijtallergie gevonden. Mogelijk is een huisstofmijtwerende interventie in combinatie met andere interventies (vermindering blootstelling aan dierallergenen en passief roken) wel effectief, zie aldaar.

Er is geen goede literatuur over het *verwijderen van huisdieren* als monointerventie en het beloop van astma bij kinderen. Er zijn wel enkele studies die gekeken hebben naar het effect van blootstelling aan een kat of hond bij gesensibiliseerde kinderen met astma of jonge kinderen met wheeze. Deze laten zien dat blootstelling aan hond of kat bij gesensibiliseerde kinderen met astma samengaat met een meer ernstig astma (meer symptomen of lagere longfunctie of meer bronchiale hyperreactiviteit). Daarom moet het hebben van een kat of hond in huis bij gesensibiliseerde kinderen met astma ontraden worden.

Passief roken is sterk en dosisafhankelijk geassocieerd aan luchtwegsymptomen in de eerste levensjaren. In de literatuur is overtuigend bewijs voor de nadelige gevolgen van passief roken op de ernst en frequentie van luchtwegklachten en op longfunctie en bronchiale prikkelbaarheid bij kinderen. Deze klachten betreffen infecties, hoesten en piepen op de borst, niet alleen astma. Casuïstische observaties bevestigen dat als ouders het roken staken, de symptomen bij hun kinderen kunnen verbeteren. Er is geen duidelijke relatie tussen blootstelling aan sigarettenrook en het ontstaan van allergie, wel lijkt de mate van allergische sensibilisatie samen te hangen met passief roken. Er is dus alle aanleiding om te veronderstellen dat passief roken een zinvol focus is voor secundaire preventie. Omdat roken sterk is geassocieerd met andere ongunstige omgevingsfactoren (sociaal-economische status, gezinsgrootte, binnenhuisluchtverontreiniging) zal het effect van interventie uitsluitend gericht op roken beperkt zijn. Om de effectiviteit van een interventie maatregel te kunnen beoordelen is onderzoek nodig waarbij de preventie bestaat uit een programma dat de ouders ertoe brengt te stoppen met roken; dergelijk onderzoek is niet verricht; wel is bekend dat interventie met als doel mensen te doen stoppen met roken weinig effectief is.

Of regelmatige *vaccinatie tegen influenza* het beloop van allergie en astma kan beïnvloeden is niet bekend. Ook van overige vaccinaties (HIB, DKTP, BMR, BCG) is geen secundair preventieve werking aangetoond voor allergie en astma. Enkele epidemiologische studies geven conflicterende gegevens over het verband tussen mazelenvaccinatie en de kans op ontwikkeling van allergie en astma. Kinkhoestvaccin heeft eveneens een mogelijke interactie met

allergie en luchtwegklachten, ook samenhangend met toepassing van whole cell of acellulair vaccins. Er is onvoldoende evidentie dat het huidige rijksvaccinatieprogramma een ongunstige invloed heeft op de ontwikkeling van allergie en astma.

Secundaire preventie met medicamenten. Wanneer in een vroeg stadium kinderen met een astma-fenotype gedurende enkele maanden worden behandeld met inhalatiecorticosteroiden of cromoglicaat heeft dit geen duidelijke gunstige effecten op de middellange termijn. Het is onwaarschijnlijk dat lange-termijnbehandeling met inhalatiesteroïden een gunstig effect heeft op de prognose van astma.

De invloed van *voedingsfactoren* is onderzocht in diverse observationele studies van zeer wisselende kwaliteit. Aanwijzingen zijn gevonden dat de intake van vitamine C en fruitsoorten met veel vitamine C positief gerelateerd zijn aan longfunctie. Het gunstige effect op longfunctiewaarden van vis eten is vooral gerapporteerd in de 90er jaren, maar niet goed bevestigd in meer recente studies.

Allergeenspecifieke immunotherapie is een al lang bestaande vorm van behandeling bij patiënten met allergische (rhino)conjunctivitis en allergisch astma. Naast de subcutane immunotherapie (SCIT) is meer recent ook de sublinguale of orale vorm (SLIT) voorhanden gekomen. In een recente meta-analyse over effecten bij kinderen is er onvoldoende evidence voor effectiviteit van SCIT en SLIT gevonden. Meer goede SCIT en SLIT studies bij kinderen zijn nodig voor definitieve conclusies getrokken kunnen worden. Voor een beperkte groep van kinderen kan gesteld worden dat SCIT uit het oogpunt van secundaire preventie bij allergische rhinitis en astma mogelijk een optie is mits er aandacht is voor de veiligheid van de behandeling, uitleg over de lange duur van de therapie die nodig is, en de effectiviteit bij een beperkte doelgroep (allergisch astma).

Er zijn geen studies naar de rol van *probiotica* bij de secundaire preventie van astma. Vooral nog is het advies probiotica bij de secundaire preventie van astma niet toe te passen.

Conclusies - secundaire preventie

- Een combinatie van saneringsmaatregelen vermindert luchtwegklachten bij kinderen met allergisch astma.
- Huisstofmijtwerende maatregelen hebben als mono-interventie geen effect op de ernst van astma bij kinderen.
- Blootstelling aan een kat of hond bij gesensibiliseerde kinderen met astma leidt tot meer symptomen en minder goede controle van astma.
- Blootstelling aan sigarettenrook gaat samen met meer astmasymptomen.

Aanbevelingen - secundaire preventie

- Kinderen met een allergische ziekte komen in aanmerking voor secundaire preventie.
- Het advies is om bij kinderen met allergisch astma een combinatie van saneringsmaatregelen (vermindering blootstelling sigarettenrook, allergenen, schimmelplekken, ventilatie) toe te passen.
- Huisstofmijtwerende maatregelen moeten niet als mono-interventie toegepast worden.
- Blootstelling van gesensibiliseerde astmakinderen aan huisdieren moet vermeden worden.
- Allergeen-immunotherapie middels SCIT of SLIT wordt als secundair preventieve maatregel voor astma niet aanbevolen.

Lacunae:

T.a.v. primaire preventie:

- meer onderzoek naar het effect van multiële interventies bij hoog-risicokinderen ter preventie van astma is gewenst
- meer onderzoek naar het effect van borstvoeding bij kinderen van moeders met astma is nodig
- het primair preventieve effect van SCIT en SLIT immunotherapie en van probiotica op de ontwikkeling van astma is onvoldoende bekend

T.a.v. secundaire preventie:

- meer onderzoek naar het effect van saneren op het beloop van astma is nodig
- er zijn geen RCT's gedaan naar het effect van afvallen bij kinderen met astma en overgewicht
- het secundair preventieve effect van SCIT en SLIT immunotherapie bij kinderen met astma is onvoldoende bekend

2. Diagnostiek naar astma bij kinderen

E.J.L.E Vrijlandt, C.K van der Ent, P.J.F.M. Merkus, M. Nuysink

Samenvatting belangrijkste veranderingen ten opzichte van 2002

- Piekstroommetingen worden ongeschikt bevonden als diagnosticum bij astma.
- In plaats van de piekstroommeting wordt aanbevolen om longfunctie-onderzoek (spirometrie/ reversibiliteit) te verrichten op het moment van klachten: een luchtwegobstructie met spontane variatie, een significante respons op een luchtwegverwijder, en een verhoogde bronchiale prikkelbaarheid zijn suggestief voor de diagnose astma.
- Het is wenselijk om bij de diagnostiek van kinderen met astma, naast klachten, risicofactoren en longfunctie ook FeNO te bepalen om geïnformeerd te zijn over de ernst van eosinofiele ontsteking in de luchtweg.
- De mogelijkheden voor diagnostiek bij jonge kinderen met verdenking op astma zijn nog steeds beperkt.
- Wellicht dat luchtwegweerstandsmetingen in de toekomst bij jonge kinderen een rol kunnen gaan spelen, maar op dit moment ontbreekt daarvoor evidentie.

Wetenschappelijke verantwoording

Voor beschrijving van de toegepaste literatuur zoekstrategie, en voor literatuurreferenties wordt verwezen naar de volledige documenttekst op Pedianet (www.pedianet.nl).

Definitie van astma

Astma is een aandoening gekenmerkt door reversibele bronchusobstructie en bronchiale hyperreactiviteit met als symptomen piepen, kortademigheid en hoesten op basis van toegenomen gevoeligheid van de luchtwegen voor prikkels met als pathofysiologisch substraat een chronische ontstekingsreactie. Genetische factoren in interactie met omgevingsfactoren kunnen het ontstaan van bovenstaande ziektekenmerken bepalen.

De definitie van astma voor het jonge kind is lastiger te geven. Omdat symptomen als recidiverend piepen en/of hoesten frequent voorkomen maar vaak (60%) van voorbijgaande aard zijn, wordt in de literatuur vaak een beschrijvende definitie gegeven zoals recidiverend hoesten, piepen en/of volzitten. In grote epidemiologische studies, waar het merendeel van de onderzochte personen gezond is, wordt hoesten niet vaak als enige symptoom van astma gevonden. In tweedelijns zorg worden wel patiënten beschreven die voornamelijk hoesten, en bij wie het hoesten uitgelokt wordt door typische astma-triggers, en verbetert op astma-medicatie. Wij concluderen dat een minderheid van de hoestende kinderen astma heeft,

maar dat het niet is uitgesloten dat hoesten op astma duidt. Wat betreft het piepen worden drie verschillende patronen voor jonge kinderen onderscheiden:

1. tijdelijk piepen (eerste levensjaren, daarna niet meer),
2. niet-atopisch piepen (met name uitgelokt door virale infecties)
3. persisterend piepen

De laatste vorm wordt geassocieerd met astma en met zowel klinische uitingen van atopie (eczeem, IgE-sensibilisatie) als met een positieve familieanamnese. Andere (positieve of negatieve) risicofactoren voor het ontwikkelen van astma zijn omgevingsfactoren zoals blootstelling aan rook en wellicht ook luchtvervuiling, het aantal oudere broers en zussen in het gezin, aanwezigheid van huisdieren, het (veelvuldig) doormaken van virale infecties, socio-economische status, genetische factoren, geslacht en factoren als overgewicht en/of dieet.

Prevalentie

De prevalentie van piepen is het hoogst in de eerste levensjaren (bijna 50% van de kinderen onder de drie jaar piept wel eens). De recente sterke toename van astma is in Nederland de laatste jaren tot staan gekomen (huidige prevalentie bij kinderen ca. 4%).

Diagnostiek

Er is geen specifieke diagnostische test om astma op de kinderleeftijd vast te stellen. Astma moet in de differentiaaldiagnose staan wanneer een kind last heeft van recidiverende luchtwegklachten zoals piepen, kortademigheid en hoesten. Luchtwegobstructie is pathofysiologisch gezien het gevolg van bronchoconstrictie, oedeem van de bronchuswand, hyperreactiviteit en luchtwegremodellering. Een combinatie van anamnese, lichamelijk onderzoek, longfunctietesten, inflammometrie en follow-up kan de diagnose waarschijnlijk maken.

Anamnese

Er is niet één kernsymptomen van astma dat voldoende specifiek en sensitief is om als diagnosticum te kunnen dienen. Astma kan worden herkend aan een combinatie van symptomen: frequente en/of recidiverende episodes van piepen, kortademigheid en (droge, nachtelijke) hoest, uitgelokt door inspanning, allergische of aspecifieke prikkels, in combinatie met andere atopische klachten zoals eczeem. De symptomen verbeteren na medicatie voor astma (luchtwegverwijders, inhalatiecorticosteroiden). Een positieve familieanamnese voor astma en/of allergie in de eerste graad steunt de diagnose. Piepen, hoesten of benauwdheid kunnen ook aanwezig zijn buiten exacerbaties.

Lichamelijk onderzoek

De bevindingen bij het lichamelijk onderzoek kunnen variëren van normaal tot zeer ernstig afwijkend met als belangrijkste kenmerken tijdens een klachtenperiode:

- tachypneu
- een verlengd expirium
- diffuus bilateraal piepen (m.n. expiratoir, maar soms ook inspiratoir)

In ernstige gevallen kunnen gebruik van hulpademhalingspijpen, hyperinflatie, tachycardie, moeite met praten, cyanose, sufheid en verzwakt ademgeruis ('silent chest') geconstateerd worden. Aanwijzingen voor atopie zijn eczeem, rode ogen en rhinitis. Omdat het beeld varieert kan het nuttig zijn om de patiënt terug te laten komen op het moment dat hij klachten heeft.

Differentiaaldiagnostische overwegingen

In de consensus van 2002 is geen differentiaaldiagnose opgenomen. In andere richtlijnen wordt dat vaak wel gedaan, soms op leeftijd, soms op specifieke klachten. Er kan daarbij een onderscheid worden gemaakt tussen een differentiaaldiagnose in engere zin en factoren die symptomen van astma kunnen verergeren wanneer van co-morbiditeit sprake is.

Alternatieve diagnoses

- Piepen door virale luchtweginfectie
- Bronchiectasieën en/of cystic fibrosis
- Chronische longziekte van de pasgeborene / bronchopulmonale dysplasie
- Primaire ciliaire dyskinesie
- Immunostoornis (bv. (passagère) immuunglobulinedeficiëntie)
- Bronchiolitis obliterans
- Structurele luchtwegaandoeningen (b.v. tracheomalacie of compressie door een vaatring)
- Bovenste luchtwegaandoening
- Hyperventilatie / dysfunctionele ademhaling / stembanddysfunctie
- Hoest uit gewoonte ('psychogeen')
- Obstructief slaapapneu syndroom
- Postnasale drip
- Aspiratie vreemd lichaam
- Extrinsieke allergische alveolitis (bv. door blootstelling aan uitwerpselen van duiven)
- Cardiaal bepaalde dyspnoe (decompensatio cordis)
- Tumor met luchtwegcompressie (bv. maligne lymfoom, tuberculeus lymfoom)

Astma-verergerende comorbiditeit

- Gastro-oesofageale-reflux
- Recidiverend aspireren (bv. bij slikstoornis / psychomotore retardatie)
- Allergische rhinitis
- Rhino-sinusitis
- Chronische respiratoire infectie (mycoplasma, Chlamydia pneumoniae)
- Psychologische factoren (ontkennen, ziektewinst, etc.)
- Obesitas
- Allergische bronchopulmonale aspergillose
- Pulmonale eosinofiele syndromen (bv. Churg-Strauss)
- Thyreotoxicose
- Slechte therapietrouw (inclusief roken, geen sanering etc.)

Conclusies - definitie, anamnese en lichamelijk onderzoek

- Er is geen evidentie voor één specifieke definitie omdat er geen specifieke diagnostische test is waarmee de ziekte bewezen kan worden: definities van astma zijn beschrijvend.
- Er is geen evidentie voor het vaststellen van de diagnose astma op basis van één kernsymptoom. De diagnose astma kan op de kinderleeftijd worden vermoed op basis van een combinatie van kernsymptomen zoals piepen, kortademigheid en hoesten, uitgelokt door triggers zoals inspanning, allergieën en rook. Andere oorzaken van de klachten dienen te worden uitgesloten. Indien er geen reactie is op therapie (minimaal 6 weken inhalatiesteroïd) dient de diagnose heroverwogen te worden.

Aanbevelingen - definitie, anamnese en lichamelijk onderzoek

- Uitgebreide anamnese naar klachten en risicofactoren kan helpen om het onderscheid te maken tussen astma en de verschillende astma-achtige ziektebeelden op de jonge leeftijd en om de diagnose astma waarschijnlijker te maken op oudere leeftijd.
- De patiënt terug laten komen op het moment van klachten en zelf beoordelen kan bijdragen aan het stellen van de diagnose.
- Indien er geen reactie is op therapie (minimaal 6 weken inhalatiesteroïden) dient de diagnose heroverwogen te worden.

Longfunctieonderzoek

Het longfunctieonderzoek bij astma heeft betrekking op:

- (1) het niveau van luchtwegdoorgankelijkheid
- (2) de spontane fluctuatie van luchtwegdoorgankelijkheid
- (3) de reactie op luchtwegverwijders en –constrictoren.

Deze aspecten van luchtwegfunctie kennen een aanzienlijke intra-individuele variabiliteit en matige onderlinge correlatie; de correlatie met symptoomscore of maten van inflammatie is eveneens matig, en wisselend. Bronchiale hyperreactiviteit (BHR) heeft de beste correlatie met markers van luchtwegontsteking.

Niveau van longfunctie

Piekstroommetingen (peak expiratory flow, PEF) worden veel gebruikt maar zijn relatief ongeschikt voor de diagnostiek, want PEF reflecteert vooral centrale luchtwegfunctie terwijl de pathologie bij astma zich vooral bevindt in perifere luchtwegen. PEF metingen zijn onvoldoende sensitief om te kunnen dienen voor screening of monitoring van astma bij kinderen. Tijdens een asymptomatische periode zijn bij kinderen met astma het niveau van de PEF en soms ook FEV_1 of andere parameters van de geforceerde expiratie veelal normaal. Daardoor heeft een longfunctiemeting onder dergelijke omstandigheden een beperkte diagnostische waarde voor de diagnostiek, en is het informatiever een meting te verkrijgen tijdens klachten en dan de mate van reversibiliteit aan te tonen (zie verder). Bij kinderen met astma heeft de eenmalige meting van de FEV_1 vóór het starten met een onderhoudsbehandeling vooral nut als uitgangswaarde, en als prognostische indicator: kinderen met verlaagde FEV_1 hebben een ongunstiger prognose op lange termijn.

Spontane variabiliteit van longfunctie

Verhoogde spontane variabiliteit van de luchtwegdoorgankelijkheid is typisch voor astma, maar is niet constant aanwezig. Een verhoogde PEF variabiliteit ($\geq 10\%$) is een specifiek kenmerk voor instabiel astma, maar is van beperkt nut vanwege de lage sensitiviteit. PEF variabiliteit wordt dan ook niet meer beschouwd als een waardevol diagnosticum.

Variabiliteit van luchtwegweerstand (R_{int}) is mogelijk betrouwbaarder en sensitiever dan parameters van de geforceerde expiratie. Er is geen consensus over de waarde van metingen tijdens geforceerde expiratie. Echter, de metingen kunnen ook bij jonge kinderen al snel worden uitgevoerd. Wellicht dat deze metingen in de toekomst bij jonge kinderen een rol kunnen gaan spelen, maar op dit moment ontbreekt daarvoor evidentie.

Reactie op luchtwegverwijders en -constrictoren

De procedure en beoordeling van de reactie op een beta-2-agonist (bronchodilatatiereactie, BDR) zijn niet gestandaardiseerd. De meest gebruikte maat is een verbetering van FEV₁ (bv. 15-30 minuten na inhalatie van 800 ug salbutamol per dosis-aërosol) in % van de voorspelde waarde. Een verbetering van meer dan 9% van de voorspelde waarde is klinisch relevant en suggestief voor de diagnose astma. Ook een toename van de PEF van 20% of meer wordt beschouwd als passend bij astma maar dit is vooral gebaseerd op consensus en is minder sensitief. Mogelijk differentiëren weerstandsmetingen met BDR tussen kinderen met astma en gezonden maar hierover bestaat nog onvoldoende evidentie of consensus.

Het meten van de bronchiale hyperreactiviteit (BHR) is gestandaardiseerd en een verlaagde drempel (een verhoogde prikkelbaarheid van de luchtwegen gemeten met een histamine provocatietest, met als gebruikelijke afkapgrens PC20 histamine <16 mg/ml) steunt, maar is niet bewijzend voor, de diagnose astma. BHR kan ook ontstaan door bijzondere luchtweg-mechanische eigenschappen bij andere aandoeningen (bv. bij BPD). BHR bij astma varieert in de tijd, en kan zelfs afwezig zijn bij goede astmacontrole. BHR kent een redelijk goede correlatie met luchtwegontsteking en kan op populatieniveau beter dan de BDR of FEV₁ differentiëren tussen kinderen met astma en gezonden. De specificiteit is echter beperkt. Onderzoek naar BHR dient bij voorkeur in een symptoomvrije periode plaats te vinden omdat het risico van de test toeneemt bij actieve luchtwegontsteking.

Conclusies - longfunctieonderzoek

- Bronchusobstructie past bij astma, maar een normale PEF of FEV₁ sluiten astma niet uit. PEF metingen zijn ongeschikt als diagnosticum bij astma.
- Verhoogde spontane variabiliteit van de luchtwegdoorgankelijkheid gemeten met PEF is specifiek maar niet sensitief voor astma.
- De reactie op een luchtwegverwijder of bronchoprovocatie is variabel binnen patiënten. Een FEV₁ verbetering van tenminste 9% van de voorspelde waarde of een PEF verbetering van tenminste 20% van de uitgangswaarde zijn suggestief maar niet sensitief voor de diagnose astma; BHR ondersteunt de diagnose astma, en is sensitief maar niet specifiek voor astma.

Aanbevelingen - longfunctieonderzoek

- Het verdient aanbeveling om longfunctie-onderzoek (spirometrie, reversibiliteit) te verrichten op het moment van klachten vanwege additionele waarde bij het stellen van de diagnose astma: luchtwegobstructie met spontane variatie, een significante respons op een luchtwegverwijder, en bronchiale hyperreactiviteit zijn suggestief voor astma.
- Longfunctieonderzoek tijdens asymptomatische periodes is doorgaans van betrekkelijk weinig waarde. Een BHR test dient juist in een symptoomvrije periode plaats te vinden omdat de test anders risicovol kan zijn.
- In het kader van diagnostiek naar astma verdient het geen aanbeveling om metingen te verrichten van de variabiliteit of het niveau van de PEF.

Inflammometrie

Het pathologisch substraat van astma is een chronische ontsteking van de luchtwegwand. De eosinofiele granulocyt speelt een belangrijke rol in dit proces. Ontsteking is op invasieve wijze te kwantificeren met behulp van bronchusbiopten of lavagemateriaal uit de bronchiaalboom ('inflammometrie'). Een minder invasieve methode om ontstekingsreacties in de luchtweg te onderzoeken is geïnduceerd sputum. Omdat sputum meestal niet spontaan wordt opgehoest moet de patiënt eerst hypertoon zout inhaleren (sputuminductie). Het verkregen sputum wordt in het laboratorium opgewerkt. Deze procedures zijn gespecialiseerd, arbeidsintensief, en lang niet altijd succesvol. Onderzoek van geïnduceerd sputum heeft daarom geen plaats in de diagnostiek.

Een niet-invasieve, snelle methode om een indruk te krijgen over de mate van eosinofiele ontsteking van de bronchiaalboom is het meten van stikstofmonoxide (NO) in de uitademingslucht (de fractie van NO in expiratielucht, FeNO). Hoewel bij zuigelingen en jonge kinderen NO indirect gemeten kan worden (de uitademingslucht wordt dan opgevangen in een ballon, waarin op later tijdstip FeNO wordt bepaald), is deze methode nog weinig in

gebruik. Bij kinderen vanaf 4 à 6 jaar wordt FeNO direct gemeten. De onderzoeksmethode voor oudere kinderen is gestandaardiseerd. FeNO helpt te discrimineren tussen gezond en astma in een geselecteerde populatie van kinderen met luchtwegklachten: FeNO is verhoogd bij astma, normaal FeNO sluit astma echter niet uit. Matige tot goede correlaties zijn bevonden voor FeNO met eosinofilie in sputum en het aantal eosinofiele granulocyten in bronchusbiopten. De relatie van FeNO met klachten of longfunctie is zwak tot afwezig. FeNO kan verder nuttig zijn bij de differentiaaldiagnostiek.

Conclusies - inflammometrie

Bij het stellen van de diagnose astma

- Geeft inflammometrie aanvullende informatie naast klachten en longfunctie
- Is het meten van eosinofiele granulocyten in geïnduceerd sputum te gespecialiseerd en tijdrovend om in de dagelijkse praktijk toe te passen.
- Is FeNO de beste inflammometer: niet invasief, makkelijk uitvoerbaar en goed gestandaardiseerd.

Aanbeveling - inflammometrie

- Het is wenselijk om bij de diagnostiek van kinderen met astma, naast klachten, risicofactoren en longfunctie ook FeNO te bepalen om geïnformeerd te zijn over de ernst van eosinofiele ontsteking in de luchtweg.

Aanvullend onderzoek naar allergie

De diagnose astma wordt waarschijnlijker als er aanwijzingen zijn voor allergie bij het kind. Net als in de consensus 2002 bevelen wij screenend onderzoek aan. Bij jonge kinderen (tot 6 jaar) wordt aangeraden allergologisch onderzoek te verrichten wanneer er anamnestisch of bij lichamelijk onderzoek aanwijzingen zijn voor allergie of allergische rhinitis, bij oudere kinderen wordt altijd aangeraden te screenen op de aanwezigheid van IgE antistoffen tegen de belangrijkste inhalatieallergenen zoals huisstofmijt, gras- en boompollen, hond, kat, schimmels en kruidpollen. Bij specifieke verdenking op een bepaald allergeen kan de desbetreffende allergeenspecifieke IgE worden aangevraagd. Huidtesten en bloedonderzoek correleren goed.

Tot slot alles samen: symptomen, longfunctie en inflammometrie

Hoewel astma bij kinderen gekarakteriseerd wordt door de trias van symptomen, longfunctie/bronchiale hyperreactiviteit en luchtwegontsteking blijken deze componenten slechts een zeer zwakke onderlinge samenhang te vertonen. Elk van de componenten kan solitair of samen met één of twee van de andere componenten voorkomen, en variëren in de tijd. Mogelijk is astma niet een enkelvoudige ziekte-entiteit, maar is er sprake van een aantal astma-fenotypen met verschillen in etiologie en pathogenese. Associaties tussen de verschillende ziektekenmerken zijn op de kinderleeftijd slechts summier bestudeerd. Op grond van de literatuur zijn de volgende conclusies te trekken:

Conclusies - samenhang symptomen, longfunctie en inflammometrie

- Bij kinderen met matig tot ernstig atopisch astma zijn symptomen zwak geassocieerd met parameters van luchtwegontsteking, zoals FeNO en eosinofielen in het sputum.
- Bij groepen kinderen met astma zijn symptomen zwak geassocieerd met longfunctie. In individuele gevallen kan de longfunctie normaal zijn, ook in klachtenperiodes.
- Parameters van luchtwegontsteking zijn zwak geassocieerd met bronchiale hyperreactiviteit, maar niet of nauwelijks met de mate van luchtwegobstructie.

Aanbeveling - samenhang symptomen, longfunctie en inflammometrie

- Het verdient aanbeveling om bij de diagnostiek van kinderen met astma elk van de drie componenten (symptomen, longfunctie, luchtwegontsteking) te inventariseren zodat een goede documentatie van het astma-fenotype bij het betreffende kind wordt verkregen.

Lacunés

De belangrijkste lacune is het gebrek aan (evidentie voor de) diagnostische mogelijkheden bij jonge kinderen.

Implementatie

Bij de diagnostiek van astma zijn de volgende implementatiedoelen te verwezenlijken:

- (1) Alle kinderartsen die kinderen met astma behandelen moeten direct beschikking hebben over longfunctiefaciliteiten om longfunctieonderzoek (tenminste spirometrie met reversibiliteit) te kunnen gebruiken bij het stellen van de diagnose astma.
- (2) Het is wenselijk dat de mogelijkheid bestaat om ook FeNO te meten om geïnformeerd te zijn over de ernst van eosinofiele ontsteking in de luchtweg.

3. Medicamenteuze onderhoudsbehandeling

B. Rottier, M. Brouwer, H.M. Janssens, B. Thio, H. Hendriks

Samenvatting van de belangrijkste veranderingen ten opzichte van 2002

- De behandeling wordt afgestemd op de mate van astmacontrole. Hoewel er nog geen directe evidentie is voor de meerwaarde van behandeling gericht op zo volledig mogelijke astmacontrole zijn hiervoor voldoende valide argumenten aan te voeren.
- Bij onvoldoende controle ondanks een normale dosis van een inhalatiecorticosteroid (ICS) kan de therapie worden uitgebreid met een langwerkende beta agonist (LABA), een leukotriëne receptor antagonist (LTRA) of een hogere dosering ICS. Er bestaat onvoldoende evidentie om hierin een rationele keus te kunnen maken.
- Bij ontbreken van voldoende onderbouwing stellen wij voor om in geval van onvoldoende controle ondanks een normale dosis van een ICS bij de aanpassing van medicatie zo mogelijk te letten op het fenotype:
 - toevoeging van LABA heeft de voorkeur als bij longfunctieonderzoek een duidelijk effect van een bronchusverwijder is aangetoond
 - bij verhoogd FeNO heeft aanpassen van de anti-inflammatoire therapie de voorkeur. Dit kan door verhogen van de dosering ICS of toevoegen van een LTRA.
- Bij kinderen jonger dan 6 jaar wordt op basis van modelstudies aanbevolen een ICS met extra fijne deeltjes te kiezen.
- Bij jonge kinderen met uitsluitend klachten bij virusinfecties is een LTRA te overwegen
- Gebruik van LABA kan mogelijk leiden tot frequenter en ernstiger exacerbaties. Conform de geregistreerde indicatie adviseren wij LABA niet toe te passen onder de leeftijd van 4 jaar.

Gebruikte afkortingen

| | |
|------|---------------------------------|
| ICS | inhalatiecorticosteroiden |
| LTRA | leukotriëne receptor antagonist |
| LABA | langwerkend beta-agonist |
| SABA | kortwerkend beta-agonist |

Wetenschappelijke verantwoording

Voor beschrijving van de toegepaste literatuur zoekstrategie, en voor literatuurreferenties wordt verwezen naar de volledige documenttekst op Pedianet (www.pedianet.nl).

Stap 1: alleen kortwerkende luchtwegverwijders zo nodig

Bij intermitterende, lichte symptomen van astma wordt alleen het zonnodig toedienen van kortwerkende beta-agonisten (SABA) geadviseerd. Er zijn geen aanwijzingen dat het vroegtijdig geven van ICS de verdere ontwikkeling of achteruitgang van astma kan voorkomen; ook niet bij kinderen tussen de 2 en 3 jaar met een hoog risico op de ontwikkeling van astma.

Stap 2: Inhalatiecorticosteroïden

Onderhoudstherapie met ICS komt in aanmerking wanneer de symptomen van astma onvoldoende onder controle zijn bij gebruik van alleen SABA. De verschillende ICS vertonen een vergelijkbare dosis-responsrelatie voor effectiviteitsparameters, en bereiken de grootste voordelen in relatief lage dosering bij patiënten met mild tot matig astma. Hoge dosis ICS geven slechts weinig meer verbetering van controle ten koste van een sterke toename van de bijwerkingen. Een lage tot gemiddelde dosis beclomethason of budesonide (200-400 µg per dag), of fluticasone (100-200 µg per dag), geeft de meeste verbetering van longfunctie (FEV₁ en ochtend PEF) en symptomen. Uit vergelijkend onderzoek is gebleken dat aanvang van de behandeling met een hoge dosering ICS, waarna in de loop van enkele maanden naar de laagste dosis wordt afgebouwd die de symptomen onder controle houdt, de 'step down'-methode, geen beter resultaat geeft dan beginnen met een lage tot gemiddelde dosis ICS die constant wordt gehouden. Starten van onderhoudstherapie met ICS in normale dosering (zie tabel) is effectiever dan een lage dosering, en effectiever dan een lage dosering ICS in combinatie met LABA of een LTRA.

Fluticasone in lage tot gemiddelde dosering is effectief en veilig voor kinderen ouder dan 4 jaar, maar geeft in hoge doseringen significante locale en systemische bijwerkingen, zoals bijniersuppressie. Beclomethason en budesonide zijn minder potent.

Ciclesonide is recent beschikbaar gekomen. Het wordt eenmaal daags gedoseerd en heeft de kenmerken van een 'prodrug' (wordt ter plaatse in het longweefsel geactiveerd). Het is onmogelijk om bij gebrek aan vergelijkende studies de positie van ciclesonide te bepalen.

Het middel is in Nederland geregistreerd voor toepassing vanaf 12 jaar.

Systemische bijwerkingen van ICS Pedersen analyseerde 14 studies naar ICS bijwerkingen met lengtegroei als uitkomstparameter, en vond een kleine afname in groeisnelheid in het begin van de behandeling met ICS, maar geen effect op de eindlengte. Geen van de studies over botdensiteit vond enige bijwerking van ICS bij kinderen. ICS in de aanbevolen dosering hadden over het algemeen weinig tot geen effect op plasma of urine cortisolspiegels. Omdat doses boven de 500 µg/dag fluticasone of equivalent wel kunnen leiden tot (tijdelijke) groeiremming, verminderde botdichtheid en bijniersufficiëntie dient een zeer hoge dosis ICS alleen bij uitzondering te worden voorgeschreven.

Extrafijne deeltjes Tegenwoordig bevatten alle dosis-aërosolen behalve budesonide het drijfgas hydrofluoroalkaan. In de nieuwe formulering geven extra-fijn beclomethason dipropionaat

(Qvar) en ciclesonide (Alvesco) een aërosolwolk af met extrafijne deeltjes (gemiddelde deeltjesgrootte 1.1 μm). In het algemeen geldt: hoe kleiner de deeltjes, des te beter de depositie in de perifere luchtwegen. Extrafijn beclomethason in HFA geeft een hogere longdosis en lagere orofaryngeale depositie dan de vroegere dosisaërosolen met chlorofluorocarbon. Daarom kan bij behandeling van kinderen (en volwassenen) met extrafijne beclomethason worden volstaan met een nominale dosis die 50% lager is dan die met het vroeger gebruikte drijfgas chlorofluorocarbon. Voor ciclesonide wordt nu aangehouden dat een dagelijkse dosering van 160 μg overeenkomt met 2 dd 200 μg budesonide, 2 dd 125 μg fluticasone, of 2 dd 100 μg extrafijn beclomethason. In verschillende studies is een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid aangetoond van de halve dosering van extrafijn beclomethason t.o.v. budesonide en een gelijke dosering met fluticason bij kinderen met astma. In studies bij volwassenen met ernstig astma werden aanwijzingen gevonden dat extrafijn beclomethason een betere astmacontrole geeft, steroïdsparend kan zijn en ontsteking remt in de perifere luchtwegen, bij kinderen is dit nog niet aangetoond.

Nieuwe toedieningsvormen van ICS, zoals met kleine deeltjes, nieuwe drijfgassen en andere inhalers, kunnen steeds opnieuw verandering brengen in de werkingskarakteristieken en kans op bijwerkingen van ICS. Bij gebrek aan vergelijkend onderzoek ontbreken gegevens die nodig zijn voor plaatsbepaling, zeker voor toepassing bij kinderen.

Conclusies - Inhalatiecorticosteroiden

- Alle ICS bereiken het grootste gedeelte van hun effect bij een lage tot gemiddelde dosis, bij mild tot matig astma.
- Het effect op longfunctie, symptomen, SABA gebruik en astmacontrole van een step-down benadering (beginnen met hoge dosis ICS, waarna afbouwen) is niet beter dan dat van een constante, lagere dosis ICS.
- Een dosisaërosol met extrafijne deeltjes (1-2 μm) geeft een hogere longdepositie dan dosisaërosolen met grotere deeltjes. Dit heeft als consequentie dat de helft van de dosering gebruikt kan worden.
- Bij volwassenen met ernstig astma zijn aanwijzingen dat extrafijn beclomethason een betere astmacontrole geeft, steroïdsparend is en ontsteking remt in de perifere luchtwegen. Dit is bij kinderen nog niet aangetoond.
- Voor ciclesonide is klinische equivalentie aangetoond t.o.v. andere bestaande ICS.

Aanbevelingen - Inhalatiecorticosteroiden

- Het is niet mogelijk een onderbouwde voorkeur aan te geven voor een bepaald ICS.
- Een startdosering wordt aanbevolen van 400 $\mu\text{g}/\text{dag}$ voor beclomethason of budesonide, en 200-250 $\mu\text{g}/\text{dag}$ voor fluticason en beclomethason extrafijn.
- De lengtegroei dient bij gebruik van ICS te worden vervolgd om individuele groeivertraging te detecteren.
- Bij kinderen < 6 jaar kan de voorkeur worden gegeven aan ICS met extra-fijne deeltjes.

Toedieningsvormen en inhalatietechnieken

Poederinhalatoren Van de Turbuhaler en de Diskus zijn bij kinderen vanaf 6 jaar de klinische effectiviteit en veiligheid aangetoond. Voor budesonide is bij de Clickhaler en Easyhaler bij volwassenen de klinische equivalentie aangetoond met Turbuhaler en dosisaërosol. Bij kinderen is 1 gerandomiseerde dubbelblinde studie gedaan met de Easyhaler in vergelijking met de Turbuhaler. Hierbij werd een vergelijkbare klinische effectiviteit aangetoond, maar wel een significant langzamere groeisnelheid bij de Turbuhaler. De klinische relevantie van deze bevinding is echter te betwisten omdat in een systematische review is aangetoond dat ICS de groei in het eerste jaar van de behandeling kunnen remmen, maar dat de voorspelde eindlengte wel gehaald wordt. Voor de Novolizer, Clickhaler en de Cyclohaler zijn geen klinische effectiviteitsstudies bij kinderen bekend. Daarom is gebruik van deze toedieningsvormen niet aan te bevelen bij kinderen. Er is een aantal wezenlijke verschillen tussen poederinhalatoren in de interne weerstand en de manier waarop de dosis geladen moet worden. De Turbuhaler heeft een hogere interne weerstand in vergelijking met andere poederinhalatoren. Dit heeft invloed op de inspiratoire luchtstroom die een patiënt kan genereren tijdens inhalatie. Bij poederinhalatoren zijn de dosisafgifte en de deeltjesgrootte mede afhankelijk van de inspiratoire luchtstroom en is de variabiliteit tussen verschillende doses aanzienlijk. Een in vivo studie bij kinderen vergelijkt de Diskus met de Turbuhaler. Hierbij is gekeken naar de farmacokinetiek van de medicatie na inhalatie van respectievelijk fluticason en budesonide bij kinderen van 8-14 jaar. De absolute biologische beschikbaarheid is gebruikt als surrogaat van longdepositie. De longdepositie van budesonide Turbuhaler was 4x hoger in vergelijking met fluticason Diskus. Dit resultaat werd verklaard door de hogere fractie van kleine deeltjes in de Turbuhaler. Voor de vertaling naar klinische effectiviteit en veiligheid spelen ook factoren als steröïdpotentie, receptoraffiniteit en farmacokinetiek een rol. Dit blijkt uit een studie die een minstens zo goed klinisch effect laat zien van de fluticason Diskus als van de budesonide Turbuhaler op ochtend piekstroom bij astmatische kinderen van 4-11 jaar. Bij volwassenen werd een potentie ratio berekend tussen de 1.5:1 tot 1.75:1 voor fluticason Diskus t.o.v. budesonide Turbuhaler. In een dosis-titratie studie werd een gelijke dosering in microgrammen gevonden voor de fluticason Diskhaler met de budesonide Turbuhaler, terwijl equivalentie tussen Diskhaler (nu niet meer verkrijgbaar) en Diskus eerder was aangetoond. Voor kinderen zal daarom een gelijke dosering voor fluticason Diskus en budesonide Turbuhaler een geschikte keus zijn.

De recent geïntroduceerde “breath actuated” Novolizer, heeft een visueel, acoustisch feedbackmechanisme, dat aangeeft wanneer de inhalatie correct is uitgevoerd. Daarnaast geeft een teller aan hoeveel doseringen nog in de inhalator zijn. Deze eigenschappen kunnen een voordeel zijn voor de therapietrouw en het gebruikersgemak bij kinderen. In studies bij volwassenen is klinische equivalentie aangetoond t.o.v. Turbuhaler voor zowel budesonide als formoterol. Er zijn nog geen klinische effectiviteitsstudies bij kinderen bekend.

In het algemeen geldt dat de doseringen zoals aangegeven in tabel 2 als equivalenten gebruikt kunnen worden. Maar bovenal spelen bij de keuze van een poederinhalator factoren

als het gebruikergemak en de voorkeur van de patiënt de grootste rol. Immers een foutief of niet gebruikte inhalator geeft een ineffectieve therapie. Daarnaast is het van belang om zoveel mogelijk per patiënt eenzelfde type inhalator voor alle soorten medicatie te gebruiken om verwarring bij bediening van de inhalatoren te voorkomen.

Tabel 2: Overzicht ICS: toedieningsvormen, deeltjesgrootte en startdoseringen.

| ICS | Toedieningsvorm | MMAD (μm) | Startdosis |
|-----------------------------|--------------------------------|--|------------------------|
| Beclomethason | Dosisaërosol (HFA generiek) | 3.5 | 2 dd 200 μg |
| | Clickhaler | 3.7 | |
| Extra-fijn beclomethason | Dosisaërosol (HFA) | 1.1 | 2 dd 100 μg |
| | Autohaler HFA | 1.1 | |
| Budesonide | Dosisaërosol (CFK) | 3.5 | 2 dd 200 μg |
| | Turbuhaler | 2.9-2.6 (bij PIF resp 30-60l/min) | |
| | Novolizer | 2.9-2.1 (bij PIF resp 40-80l/min) | |
| | Clickhaler | 3.7 (bij PIF 60 l/min) | |
| Fluticason | Dosisaërosol (HFA) | 2.4 | 2 dd 125 μg |
| | Diskus | 4.3- 4.0 (bij PIF resp 30-60 l/min) | 2 dd 200 μg |
| Ciclesonide | Dosisaërosol (HFA) | 1-2 | 1 dd 160 μg |

HFA=hydrofluoroalkaan

CFK=chloorfluorocarbon

MMAD= medium mass aërodynamische diameter

PIF= piek inspiratoire flow

Omdat bij poederinhalatoren het grootste deel van het farmacon gebonden is aan grove lactosedeeftjes heeft de totale aërosol een grote MMAD. Het gaat dan om de MMAD van de fijne-deeltjesfractie (b.v. deeltjes kleiner dan 5 micron).

Dosisequivalentie bij overstap van dosisaërosol naar poederinhalator Er bestaat geen bewijs dat poederinhalatoren superieur zijn aan dosisaërosolen al dan niet gecombineerd met voorzetkamer, maar studies hiernaar duurden slechts kort en betroffen doses op het plateau van de dosis-responscurve, zodat al snel klinische equivalentie gevonden wordt. Vanwege verschillen in deeltjesgrootte, longdepositie en orofaryngeale depositie kunnen er wel verschillen optreden in klinisch effect. Het is dus te adviseren om de patiënt extra te controleren bij overstap naar een andere inhalator.

Aanbevelingen - ICS dosisequivalentie

- Maak bij overstap naar een andere toedieningsvorm gebruik van dosisequivalentiegegevens zoals vermeld in tabel 2.
- Controleer bij overstap naar een andere inhalator het klinisch effect, vanwege verschillen in deeltjesgrootte, longdepositie en orofaryngeale depositie.

Welke voorzetkamer heeft de voorkeur? Er zijn weinig studies die voorzetkamers met elkaar vergelijken bij kinderen. De belangrijkste conclusies zijn dat er klinische equivalentie gezien wordt, maar dat voorkeur van ouders en kinderen voor een bepaalde voorzetkamer nogal kan verschillen. In een modelstudie is aangetoond dat indien electrostatische lading is geminimaliseerd, de depositie in de long meer afhankelijk is van de dosisaërosol dan van het type voorzetkamer. De verschillen in longdepositie werden met name verklaard door de verschillen in deeltjesgrootte van de dosisaërosolen. In het algemeen gold hoe kleiner de deeltjes des te hoger de longdepositie. Voor een adequaat gebruik van voorzetkamers met gezichtsmasker bij jonge kinderen is het essentieel dat het gezichtsmasker goed aansluit op het gelaat. Al bij een kleine lekkage is er een aanzienlijke daling van de dosis in de longen. Dit betekent dat gebruik bij tegenstribbelende en/of huilende zuigelingen en peuters niet effectief is.

Inhaleren tijdens tegenstribbelen Bij tegenstribbelende jonge kinderen is de toediening van medicatie ineffectief. Door de rustige ademhaling tijdens slaap zou toediening tijdens slaap een alternatief kunnen zijn, ware het niet dat uit een studie bleek dat meer dan de helft van de kinderen erdoor gewekt wordt. Er is overtuigend bewijs dat de effectiviteit van luchtwegverwijders via een dosisaërosol + voorzetkamer vergelijkbaar is met die van een vernevelaar, zowel bij onderhoudsbehandeling, als bij behandeling van acuut astma.

Conclusies - toedieningsvormen en inhalatietechnieken

- De keuze van inhalatiesystemen wordt in de eerste plaats bepaald door de leeftijd van het kind en de ernst van het astma (tabel 1).
- Voor de toediening van inhalatiemedicatie bij kinderen < 7 jaar is een dosisaërosol met voorzetkamer de eerste keuze.
- Het gebruik van een dosisaërosol met extra-fijne deeltjes geeft een hogere longdepositie dan dosisaërosolen met gangbare deeltjesgrootte. Dit betekent dat een lagere dosering gebruikt kan worden.
- Bij volwassenen hebben kleine-deeltjes ICS mogelijk een voordeel bij de behandeling van ernstig astma. Bij kinderen is er alleen een vergelijkbaar klinisch effect aangetoond met de halve referentiedosering.
- Er is dosisequivalentie voor de verschillende dosisaërosolen en poederinhalatoren in de aangegeven dosering in tabel 2. Voor de nieuwste inhalatoren zijn weinig of geen klinische effectiviteitsstudies bij kinderen verricht.
- Een goed aansluitend masker bij een voorzetkamer is cruciaal voor een goede longdepositie.
- Toediening bij tegenstribbelende, huilende of slapende peuters is niet effectief.

Aanbevelingen - toedieningsvormen en inhalatietechnieken

- Maak bij omzetten van het ene systeem op het andere gebruik van de gegevens zoals samengevat in tabel 2.
- Let bij toediening goed op het aansluiten van het gelaatsmasker.

Stap 3: onvoldoende astmacontrole met een normale dosis ICS

In dit geval zijn er verschillende mogelijkheden: toevoegen van LABA, ophogen van de dosis ICS, of toevoegen van LTRA.

In Nederland zijn twee *LABA* voor de behandeling van astma geregistreerd: salmeterol vanaf 4 jaar en formoterol vanaf 6 jaar. Verscheidene internationale richtlijnen adviseren bij stap 3 voor kinderen vanaf 4 of 5 jaar LABA toe te voegen aan een normale dosis ICS. De richtlijn van het National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) adviseert voor kinderen jonger dan 4 jaar de dosering ICS te verdubbelen; voor de kinderen vanaf 5 jaar, adolescenten en volwassenen wordt aangegeven dat de optie LABA toevoegen of de dosering ICS verdubbelen gelijkwaardig zijn. Dit advies vindt zijn oorsprong in de verhouding van

werkzaamheid enerzijds en nieuwe veiligheidsdata over LABA anderzijds. De meeste studies naar LABA zijn gedaan bij volwassenen op basis van relevante klinische eindpunten als exacerbaties, symptoomvrije dagen, en longfunctie. De meeste studies waarbij ook kinderen zijn betrokken vergeleken ICS met eenzelfde dosering ICS in combinatie met LABA, waarbij superioriteit van de laatste groep voor controle te verwachten valt. Bovendien sluiten die studies ook niet aan bij de te beantwoorden vraag. Het toevoegen van LABA leidt tot betere longfunctie en minder symptomen, maar geeft geen verschil in exacerbaties. Het gewicht van trials waarin kinderen en adolescenten zijn betrokken is te gering is om conclusies te kunnen trekken. De meeste studies hadden een duur tot maximaal 24 weken. Van het toevoegen van LABA aan ICS in een stabiele situatie is een ICS-sparend effect aangetoond: ICS kunnen dan worden verminderd zonder verlies aan astmacontrole. Bij dit onderzoek waren echter nauwelijks kinderen betrokken.

In een Nederlandse studie werden kinderen met mild tot matig astma die al met ICS werden behandeld gerandomiseerd voor continueren van ICS, idem met toevoeging van LABA of verdubbeling van ICS. Er waren geen verschillen in uitkomst tussen de behandelgroepen: alle groepen verbeterden sterk gedurende de 54 weken behandeling. Kinderen met dubbele dosis ICS vertoonden meer groeivertraging. Daarbij moet wel worden aangetekend dat de therapietrouw in deze studie zeer hoog was.

Toediening van ICS in adequate dosering en toedieningsvorm is effectiever dan starten met een lagere dosering ICS in combinatie met LABA en ook effectiever dan het starten met een LTRA.

Al met al is er tot op heden weinig onderzoek gedaan naar toevoegen van LABA in vergelijking met verhogen van ICS dosis bij kinderen. Wel is er documentatie van een verschuiving in prescriptiegedrag: in Denemarken is een sterke afname van fluticasonprescriptie met een gelijke toename in het voorschrijven van het combinatiepreparaat fluticason/salmeterol. Dit suggereert dat gegevens over volwassenen worden geëxtrapoleerd om de behandeling van kinderen aan te passen, een onjuiste gang van zaken.

Zijn LABA gevaarlijk? De Amerikaanse autoriteit FDA heeft op grond van een beperkt aantal extra astmagerelateerde doden in een studie van patiënten bij wie salmeterol als extra medicament werd ingezet een zgn. ‘Black Box warning’ aangegeven voor LABA. Naar aanleiding van deze gegevens is ook een meta-analyse verschenen die stelt dat LABA leiden tot een toegenomen kans op levensbedreigende exacerbaties en astmagerelateerde sterfte, ook bij kinderen. Dit was ook duidelijk indien alleen trials werden meegewogen waarin meer dan 75% van de deelnemers ICS kreeg. De effectiviteit en veiligheid van LABA is bij kinderen jonger dan 5 jaar maar heel beperkt onderzocht en niet vergeleken met een hogere dosering ICS. Uit bovenstaande leiden wij af dat LABA bij kinderen beter onderzocht dienen te worden, en dat terughoudendheid bij het voorschrijven, in het bijzonder als onderhoudstherapie, op zijn plaats is. Toepassing zonder gelijktijdig gebruik van ICS wordt afgeraden.

Conclusies- langwerkende beta-2-agonisten

- Het toevoegen van LABA lijkt meerwaarde te hebben ten opzichte van verdubbelen van ICS waar het symptoom- en longfunctieverbetering betreft; bij kinderen ontbreekt evidentie voor toepassing van LABA op de lange termijn.
- LABA dienen niet zonder ICS te worden voorgeschreven.
- Bij het ontbreken van effect van LABA dienen deze weer te worden gestaakt.
- Er zijn weinig gegevens bekend over LABA bij kinderen jonger dan 4 jaar.

De verrichte studies zijn over het algemeen korter dan een jaar, zodat de resultaten niet gegeneraliseerd kunnen worden naar een langere termijn. Ook zijn ontstekingsparameters niet in de studies betrokken. In de praktijk wordt medicatie nog steeds voorgeschreven op basis van een fenotypische ziekte-expressie, terwijl er genetische polymorfismen zijn die de respons op medicatie kunnen beïnvloeden. In de literatuur is zowel bij LABA als bij ICS en LTRA aangetoond dat de individuele responsen min of meer normaal zijn verdeeld. Er zijn kinderen die van een medicament aantoonbaar “slechter” worden. Recente grote studies naar de toepassing van combinatiepreparaten waarbij wordt gestreefd naar volledige astmacontrole of waarbij een combinatiepreparaat wordt gebruikt afhankelijk van de symptomen zijn uitgevoerd bij een geselecteerde populatie. De kinderen hierin zijn niet representatief voor de populatie die de kinderarts in Nederland onder behandeling heeft.

Aanbevelingen - langwerkende beta-2-agonisten

- LABA kunnen worden voorgeschreven aan kinderen vanaf 4 jaar als astma onvoldoende onder controle is met adequaat toegediende ICS.
- Alvorens LABA voor te schrijven dient een het effect van een bronchusverwijder geobjectiveerd te worden.
- Bij het ontbreken van effect dienen LABA weer te worden gestaakt.
- Als er tekenen zijn van persisterende luchtwegontsteking gaat de voorkeur uit naar het verhogen van de dosis ICS in plaats van het toevoegen van LABA.

LTRA zijn effectiever dan placebo voor de behandeling van astma bij kinderen. In diverse onderzoeken is inmiddels ook bij kinderen aangetoond dat *LTRA* niet effectiever zijn dan ICS als het gaat om symptoomvrije dagen, longfunctieparameters, NO en exacerbaties. In de GINA guidelines hebben *LTRA* een plaats gekregen als alternatief wanneer ICS niet gebruikt kunnen worden en er een indicatie is voor onderhoudsbehandeling. Inhalatiecorticosteroiden zijn effectiever dan *LTRA* monotherapie wanneer wordt gekeken naar symptoomscores en exacerbaties. Ook de Amerikaanse richtlijn van NAEPP en de Britse BTS

richtlijn stellen dat LTRA alternatieve, maar niet eerste keuze therapie is voor mild persistent astma.

Een uitzondering hierop kan zijn dat bij 2-5 jarigen wel effect is aangetoond van LTRA op het aantal astma-exacerbaties. Een vergelijking met ICS ontbreekt. In deze leeftijdgroep zijn ook veel kinderen met klachten van rochelen, hoesten en piepen, uitgelokt door virale infecties. Deze kinderen hebben meestal geen astma.

Keuze tussen LTRA, LABA of verdubbeling van ICS indien met normale dosis ICS geen controle kan worden verkregen Hierover zijn geen vergelijkende studies bij kinderen gevonden. De GINA guideline adviseert voor kinderen ouder dan 5 jaar als eerste keus LABA toe te voegen aan ICS. LTRA zijn een alternatief. Voor jongere kinderen wordt geen aanbeveling gedaan, vanwege onvoldoende gegevens. In de NAEPP wordt gesteld dat LTRA toegevoegd kunnen worden aan ICS bij onvoldoende controle, vanaf 12 jaar wordt de voorkeur gegeven aan het toevoegen van LABA in plaats van LTRA, voor jongere kinderen geeft men geen voorkeur aan. De BTS adviseert vanaf 5 jaar LABA als eerste keus.

Er zijn enkele vergelijkende studies uitgevoerd bij kinderen vanaf 6 jaar naar LABA en LTRA als toegevoegde therapie bij ICS. Bij kinderen met allergisch astma liet een onderzoek waarbij montelukast of formoterol werd toegevoegd aan budesonide een vergelijkbaar effect op klachten en longfunctie zien. Een andere studie vergeleek salmeterol, montelukast en placebo als toevoeging aan budesonide bij kinderen met een hoog FeNO. Zowel montelukast als salmeterol verbeterden de longfunctie, alleen montelukast had een gunstig effect op FeNO. Klinische uitkomsten zoals symptomen werden niet gerapporteerd, en de behandelduur was telkens slechts 2 weken. Er zijn ook enkele onderzoeken gedaan naar het effect van montelukast toegevoegd aan ICS bij kinderen met astma. Vergeleken met placebo had toevoegen van montelukast een positief effect op de longfunctie, de behoefte aan SABA en het aantal exacerbaties. In een onderzoek waarin een dubbele dosis ICS werd vergeleken met toevoegen van montelukast bleek na 12 weken geen verschil in FEV₁, PEF en astmascore in beide groepen. In de montelukastgroep kwamen wel meer exacerbaties voor.

Conclusies zijn moeilijk te trekken omdat de opzet van de onderzoeken verschilt, de behandelingsperiodes kort zijn en naar verschillende uitkomstmaten is gekeken. Montelukast heeft in meerdere studies enig effect op FeNO. Of dit effect groter is dan dat van een dubbele dosis ICS is niet onderzocht. De plaats van LTRA in de behandeling van intermitterend astma bij jonge kinderen is nog onduidelijk. Meer onderzoek is nodig om duidelijk te maken voor welke kinderen welk middel het meest geschikt is.

Wij menen dat -op hypothetische gronden- het fenotype een rol kan spelen bij het maken van een keuze. Wanneer er sprake is van reversibiliteit (toename van FEV₁ >10% voorspeld) kan gekozen worden voor toevoegen van LABA, bij tekenen van luchtwegontsteking (verhoogd FeNO) kunnen ICS worden verdubbeld of LTRA toegevoegd worden.

Conclusies - Leukotriëne receptorantagonist

- ICS zijn eerste keus voor onderhoudsbehandeling bij mild persisterend astma, montelukast als monotherapie is relevant minder effectief.
- Montelukast toegevoegd aan ICS geeft een verdere daling van het FeNO.
- Klinisch relevante effecten van toevoegen montelukast aan ICS zijn bij kinderen onvoldoende gedocumenteerd.
- Bij jonge kinderen met intermitterend astma leidt onderhoudstherapie met montelukast tot minder exacerbaties.

Aanbevelingen - "stap 3"

- Bij gebrek aan evidentie is het niet goed mogelijk om voor een allergisch astmatisch kind met onvoldoende controle ondanks een normale dosis ICS een voorkeur uit te spreken voor toevoeging van LABA, LTRA of verdubbeling van de dosis ICS.
- Wanneer er reversibiliteit is kan worden gekozen voor LABA toevoeging aan ICS. Bij aanwijzingen voor luchtwegontsteking (verhoogd FeNO) kunnen ICS worden verdubbeld of LTRA toegevoegd.

De behandeling van inspanningsastma

SABA en LABA, geïnhaleerd voor inspanning, geven ca. 80% reductie van de daling van de longfunctie na inspanning. De beschermingsduur is korter dan de duur van het bronchusverwijdende effect. Een SABA geeft ca. 2 uur en een LABA 4-6 uur bescherming tegen inspanningsastma. Dagelijks frequent gebruik van bronchusverwijders, bv. bij dagelijkse sportactiviteit, leidt tot tachyfylixie. Daarom is bij dagelijkse behoefte aan bronchusverwijders ter preventie van inspanningsastma het geïndiceerd om onderhoudsmedicatie te geven, die de reactie op inspanning vermindert. LTRA beschermen tegen inspanningsastma na een enkele dosis. Het effect is kleiner dan het effect van SABA (50-60% reductie van de daling van de longfunctie na inspanning vs. 80% bij SABA). LTRA geven wel een versneld herstel van de longfunctie. Voor bescherming tegen inspanningsastma op lange termijn zijn ICS effectief. Het effect wordt al na 1 week dagelijkse toediening gezien.

Verbetering van de doorgankelijkheid van de neus vermindert de reactie op inspanning, vermoedelijk doordat er bij toenemende inspanning langer door de neus geventileerd kan worden en er zo beter verwarmde en bevochtigde lucht de lage luchtwegen binnenstroomt. Een warming-up en cooling-down voorkomt snelle afkoeling en uitdroging van de luchtwegen

tijdens inspanning en een te snelle opwarming na inspanning. Een goede fysieke conditie tilt de drempel voor inspanningsastma naar een hoger belastingsniveau, omdat de ventilatie bij een bepaalde belasting lager is.

Prepuberale kinderen hebben naast geplande inspanning (sporttraining) frequent spontane inspanningsmomenten per dag zonder voorafgaand gebruik van bronchusverwijders. Het herhaaldelijk per dag optreden van benauwdheid door inspanning kan leiden tot een verslechtering van de lichamelijke conditie.

Aanbevelingen - inspanningsastma

- SABA en LABA geïnhaleerd voor inspanning geven een uitstekende protectie tegen het optreden van inspanningsastma.
- ICS reduceren inspanningsastma en zijn geïndiceerd bij dagelijkse of bijna dagelijkse klachten van inspanningsastma.
- Naast medicamenteuze therapie is ook een goede lichamelijke conditie, een goede warming-up en cooling-down, en een goede behandeling van een allergische rhinitis van belang.

Lacunae:

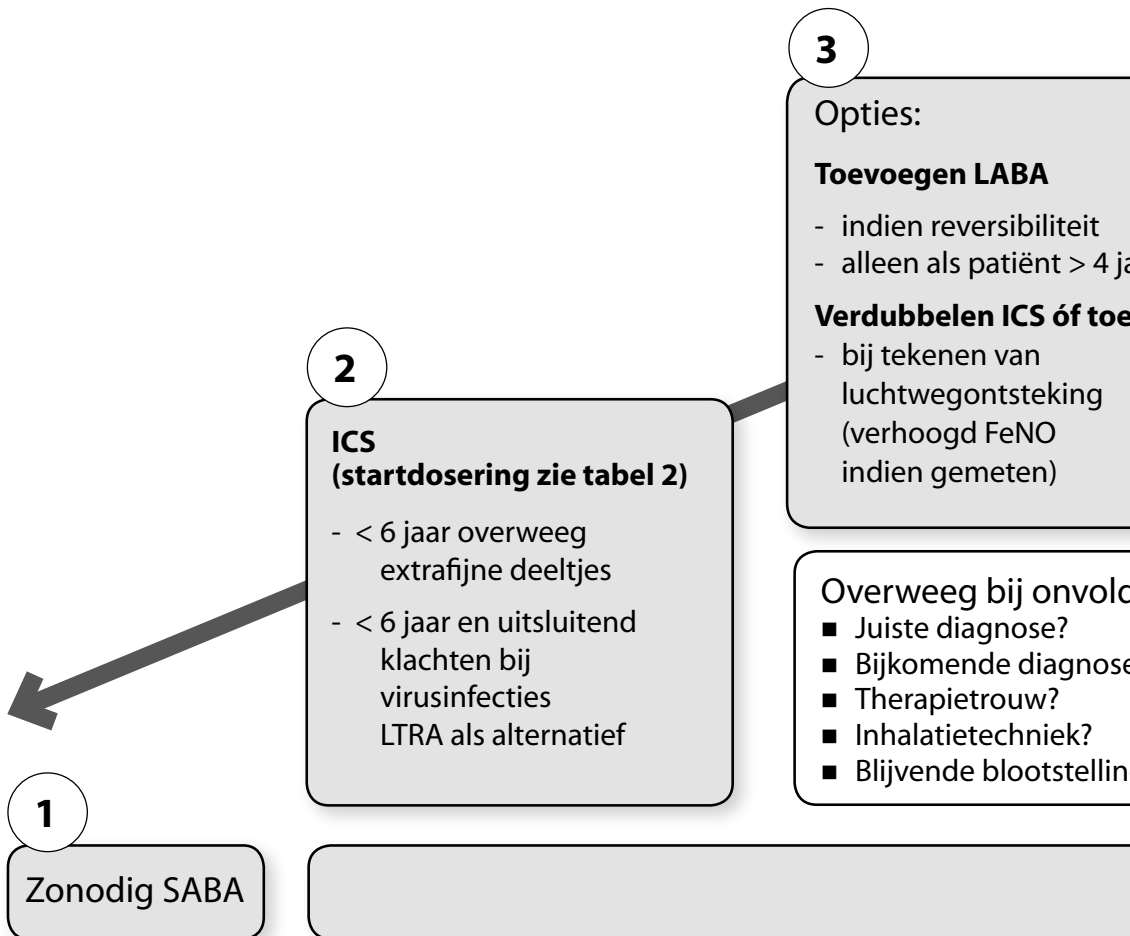
- 1) De verschillende toepassingsmogelijkheden van LABA bij het (jonge) kind met astma zijn onvoldoende onderzocht.
- 2) Het ontbreekt aan gegevens waarop de keuze voor extra medicamenteuze behandeling kan worden gebaseerd bij kinderen die onvoldoende astmacontrole bereiken met een normale dosis ICS ('stap 3').
- 3) Kenmerken om het succes van een toegevoegde behandeling met LABA of LTRA bij kinderen met astma te kunnen voorspellen dienen te worden geïdentificeerd.
- 4) De voor- en nadelen van de diverse inhalatiehulpmiddelen in combinatie met specifieke medicamenten dienen voor verschillende leeftijdsgroepen te worden onderzocht.

Figuur 1:

Onderhoudsbehandeling van Astma bij kinderen

Gebruikte afkortingen

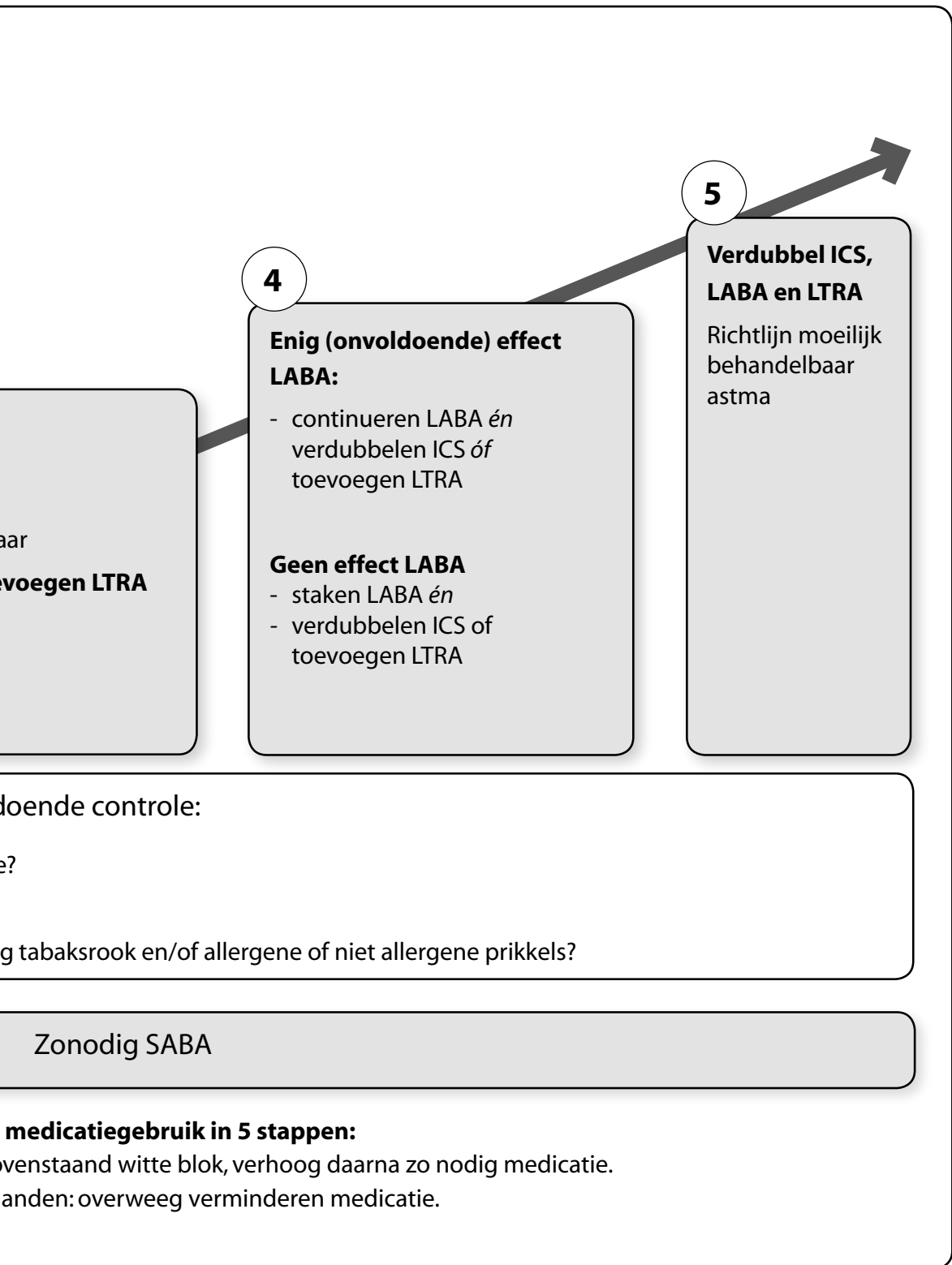
| | |
|-------------|---------------------------------|
| ICS | inhalatiecorticosteroïden |
| LTRA | leukotriëne receptor antagonist |
| LABA | langwerkend beta-mimeticum |
| SABA | kortwerkend beta-mimeticum |



Astmacontrole in balans met

Bij onvoldoende controle overweeg eerst factoren in balans

Bij voldoende controle langer dan 3 maanden



4. Moeilijk behandelbaar en therapieresistent astma

A.L.M. Boehmer, H.J.L. Brackel, E.J. Duiverman, E.E.M. van Essen-Zandvliet, B. Van Ewijk, E.J. van de Griendt, C.A.C. Hugten, A.M. Landstra, F.G.A. Versteegh

Samenvatting belangrijkste veranderingen ten opzichte van 2002

- Dit onderwerp is nieuw in de huidige consensus.
- In dit hoofdstuk wordt een systematische benadering van het kind met Moeilijk Behandelbaar Astma (MBA) voorgesteld. Deze benadering bestaat uit twee fasen (Figuur 1).
- In de eerste fase worden alternatieve diagnoses (in plaats van astma of als tweede diagnose, naast astma) aangetoond danwel uitgesloten, factoren die het astma verergeren geïdentificeerd en gepoogd het astma weer behandelbaar te maken. Nadat is vastgesteld dat het gaat om astma, waarbij alle verergerende factoren bij het kind en diens omgeving zijn onderzocht en zo mogelijk behandeld, blijft er een kleine groep kinderen met therapieresistent astma over.
- Om andere diagnoses en/of co-morbiditeit uit te sluiten zijn in de tweede fase een HRCT thorax, pH-metrie, bronchoscopie met bronchoalveolaire lavage en mucosabiopoten geïndiceerd. Therapie-resistent astma wordt getypeerd op basis van steroïdgevoeligheid, ontstekingspatroon en luchtwegobstructie waarna aangepaste medicamenteuze behandeling overwogen wordt.
- Het verdient aanbeveling de diagnose en behandeling van therapieresistent astma te concentreren in enkele kinderpulmonologische centra.

Wetenschappelijke verantwoording

Voor beschrijving van de toegepaste literatuur zoekstrategie, en voor literatuurreferenties wordt verwezen naar de volledige documenttekst op Pedianet (www.pedianet.nl).

Definitie van MBA bij kinderen

De hier voorgestelde definitie is gebaseerd op de definities van taskforces van ATS en ERS, ENFUMOSA en van het Brompton Hospital te Londen, aangepast aan de Nederlandse situatie waarbij de gebruikte doses inhalatiesteroïden lager zijn:

1. Leeftijd ≥ 6 jaar
2. ≥ 6 maanden behandeld volgens stap 4 consensus SKL astmabehandeling:
 - dagelijks $\geq 800 \mu\text{g}$ budesonide/beclometason dipropionaat of equivalent ($\geq 500 \mu\text{g}$ fluticason of $\geq 400 \mu\text{g}$ beclometason dipropionaat extra-fijn of $\geq 320 \mu\text{g}$ Ciclesonide)
 - en een langwerkende β_2 -agonist

- en (status na) (proef)behandeling met leukotriënenreceptorantagonisten.
3. Onder de medicatie genoemd ad. 2, minimaal één van onderstaande criteria:

- *
 - verminderde inspanningstolerantie en/of
 - nachtelijke symptomen en/of
 - ≥ 2 keer per week gebruik van een kortwerkende β_2 -agonist
- * frequente exacerbaties waarvoor prednison stootkuur (≥ 2 per jaar)
- * exacerbatie(s) waarvoor IC-opname(s) in de voorgeschiedenis
- * persisterende luchtwegobstructie (post-bronchodiloir $FEV_1 < 80\%$)

4. Minimaal 6 maanden onder begeleiding van een kinderarts
5. Anamnestiche goede therapietrouw
6. Inhalatietechniek gecontroleerd door arts of kinderlongverpleegkundige
7. Diagnose astma in het verleden bevestigd door een flow-volume curve (obstructieve stoornis met (partiële) reversibiliteit van de FEV_1 op β_2 -agonisten)
8. Medicatie zoals hierboven genoemd kan ook tijdelijk zijn voorgeschreven

Bestaande protocollen voor MBA

In de literatuur worden diverse protocollen voor de diagnostiek en behandeling van MBA bij kinderen en volwassenen beschreven. Deze stellen alle een gestructureerde aanpak voor. Eerst wordt vastgesteld of de diagnose astma correct is. Vervolgens worden astma-verergende factoren uitgesloten en wordt co-morbiditeit opgespoord. Hierna wordt het astma fenotype zo goed mogelijk gekarakteriseerd.

De diagnose astma wordt gesteld zoals beschreven in het hoofdstuk 'Diagnostiek'. Ter uitsluiting van alternatieve diagnoses en co-morbiditeit adviseert men aanvullende diagnostiek. In een 3e-lijnscentrum was sprake van een frequentie van 15% aan foutieve diagnoses. Indien factoren worden gevonden die leiden tot verlies van astmacontrole vindt behandeling hiervan en follow-up plaats door een kinderarts gedurende minimaal 6 maanden. Karakterisering van het astma fenotype op basis van het klachtenpatroon, ontstekingskenmerken en de reactie op steroïden is voorgesteld om een beter inzicht te krijgen in de onderliggende mechanismen bij MBA. Het voorstel is om dit te baseren op klachtenpatroon en ontstekingskenmerken, aangevuld met het vaststellen van de reactie op een corticosteroïd. Multicentrische studies naar de resultaten van een dergelijke aanpak ontbreken nog en zijn wenselijk.

Conclusies - Bestaande protocollen voor MBA

- Verscheidene werk- en onderzoeksgroepen stellen dat een gestructureerde, diagnostische aanpak van MBA helpt om bijdragende factoren te identificeren.
- Subtypering van het astma o.b.v. het klachtenpatroon, ontstekingskenmerken en de reactie op steroïden wordt voorgesteld om het inzicht in de oorzaken van MBA te vergroten en een specifiek behandelplan op te stellen.

Aanbeveling - Bestaande protocollen voor MBA

- Kinderen met MBA vormen een heterogene groep. Na gestructureerde diagnostiek en evaluatie wordt een individueel behandelplan opgesteld.

Fase 1

Een protocol voor de aanpak van MBA wordt weergegeven in Figuur 1.

Fase 1 begint met de volgende stappen:

- Bevestigen van de diagnose astma.
- Beoordelen of therapie adequaat is en of er reactie op therapie is.
- In kaart brengen van de aard en ernst van de klachten bij voorkeur met de ACQ (asthma control questionnaire) of de ACT (asthma control test).

Voor het uitvoeren van deze stappen: zie de betreffende hoofdstukken in deze consensus en www.pedinet.nl. Vervolgens worden systematisch mogelijke astma-verergerende factoren in kaart gebracht en waar mogelijk verbeterd.

Astma-verergerende factoren

Allergeenexpositie Er wordt wel aangenomen dat blootstelling aan huisstofmijtallergeen de symptomen onderhoudt bij gesensibiliseerde kinderen met allergisch astma. In een Cochrane review is onvoldoende bewijs gevonden dat verminderde blootstelling aan huisstofmijt de astmacontrole verbetert. Aanpassing van meerdere factoren tegelijk, waaronder huisstofmijt-expositie, blijkt wel de astmaklachten bij kinderen te kunnen verminderen. Een significant maar klein effect van allergeenvermijding werd gevonden bij allergische rhinitis. Gezien de samenhang tussen bovenste en onderste luchtwegen kan geconcludeerd worden dat huisstofmijtsanering bij MBA en aangetoonde sensibilisatie een beperkte bijdrage aan afname van klachten kan leveren, en dus kan worden aanbevolen.

Reductie van huisdierallergenen is in een Cochrane review onderzocht waarbij slechts 2 trials werden geïncludeerd. De resultaten zijn niet conclusief.

Een recent advies van de Gezondheidsraad (<http://www.gr.nl/adviezen.php>) suggereert dat een pakket van maatregelen de mate van controle van allergisch astma (niet specifiek MBA) zal kunnen bevorderen.

Sigarettenrook Bij volwassenen en kinderen met astma is actief of passief roken geassocieerd met ernstiger symptomen van astma, snellere achteruitgang van longfunctie, ernstiger astma-aanvallen en steroidresistentie.

Luchtvervuiling Blootstelling aan verschillende soorten luchtvervuiling geeft een toename van acute en chronische astmaklachten, van de kans op ziekenhuisopname, medicatiegebruik en een afname van PEF bij kinderen met astma. Significante reductie van het aantal spoedopnames wegens astma werd aangetoond in een periode waarin de concentratie fijn stof en ozon in de buitenlucht afnam. Gebruik van luchtfilters in huis leidt echter niet tot verbetering in longfunctie, klachten of medicijngebruik.

Conclusies - Allergische- en omgevingsfactoren

- Vermindering van allergeenexpositie kan leiden tot reductie van astmasymptomen.
- Blootstelling aan sigarettenrook geeft toename van ernst van astmasymptomen en steroidresistentie.
- Luchtvervuiling heeft nadelige effecten op astmaklachten en longfunctie.

Aanbevelingen - Allergische- en omgevingsfactoren

- Allergeenexpositie moet bij de behandeling van MBA in kaart worden gebracht en waar mogelijk moet de expositie worden gereduceerd.
- Blootstelling aan sigarettenrook moet worden geëlimineerd en patiënt en/of ouders moeten worden begeleid in stoppen met roken.
- Luchtverontreiniging moet bij de behandeling van MBA als bijdragende factor worden verkend. Indien mogelijk moet reductie van blootstelling aan luchtverontreiniging worden bewerkstelligd.

Psychosociale factoren

Educatie. Zelfmanagementprogramma's bij licht, matig en ernstig astma kunnen positieve effecten hebben op longfunctie, schoolverzuim t.g.v. astma, mate van beperking in activiteiten en eerste hulpbezoek. De effecten zijn groter bij matig/ernstig astma dan bij licht/matig astma. Het is onduidelijk wat de bijdrage van verschillende componenten van educatieve programma's is.

Geschreven actieplan Het is nog niet duidelijk of een managementplan met een schriftelijk advies beter is dan een managementplan zonder een schriftelijk advies. Zowel nationaal als internationaal wordt ervan uitgegaan dat een geschreven actieplan een nuttige bijdrage levert aan de behandeling (www.GINAsthma.com).

Afwijkende symptoomperceptie en over- of onderrapportage Overrapportage van symptomen kan voorkomen, bijvoorbeeld bij kinderen die inspanningsastma rapporteren terwijl er een conditioneel probleem is. Dysfunctionele ademhalingsklachten worden soms ervaren als astma. Onderrapportage kan samenhangen met ernstige astma-exacerbatie. Het gebruik van gestructureerde vragenlijsten voor astmacontrole (ACQ en ACT) kan helpen om over- of onderrapportage te voorkomen (zie hoofdstuk "Monitoring")

Therapietrouw: Twee groepen moeten worden onderscheiden: niet-opzettelijk en opzettelijk niet-compliant. Oorzaken voor onopzettelijk niet-compliant zijn: slechte communicatie tussen patiënt en professional of onvermogen om advies op te volgen. Opzettelijke non-compliance betreft de situatie dat de patiënt wel weet wat hij moet doen, maar besluit om het advies niet op te volgen. De redenen van non-compliance variëren, o.a. psychologische factoren, complexiteit van alle maatregelen omtrent de zorg en eigen inzichten en ideeën over de therapie. Verbetering van de compliance vereist een betere communicatie, betere educatie, aanpassen van de therapie op het individu en mogelijk nieuwe technieken van feedback geven op het niveau van compliance. De effectiviteit van communicatietechnieken is in gecontroleerd onderzoek aangetoond.

Psychopathologie van patiënt of ouders Algemeen wordt aangenomen dat psychosociale factoren een belangrijke rol spelen bij MBA, maar is het onduidelijk wat hierbij oorzaak en gevolg is. Adolescenten met astma en angst- of depressieve stoornissen rapporteren significant meer astmasymptomen, en bij kinderen met matig tot ernstig astma komen angststoornissen (DSM-IV geclassificeerd) significant meer voor dan bij gezonde controles. Het effect van verschillende psychologische interventies bij kinderen met astma werd in een Cochrane review geëvalueerd. De resultaten lieten geen conclusies toe over de werkzaamheid. Systemtherapie (familietherapie) leidde tot een afname van klachten maar niet van medicatiegebruik.

Conclusies - Psychosociale factoren

- Zelfmanagementprogramma's hebben gunstige invloed bij de behandeling van MBA.
- Een geschreven actieplan kan een nuttige bijdrage leveren aan de behandeling van astma.
- Verbetering van de compliantie vereist een betere communicatie, betere educatie, aanpassen van de therapie aan het individu en mogelijk nieuwe technieken van feedback geven op het niveau van compliantie.
- Adolescenten met astma en angst- of depressieve stoornissen rapporteren significant meer astmasymptomen.
- Bij kinderen met matig tot ernstig astma komen angststoornissen significant meer voor dan bij gezonde controles
- Familietherapie kan astmacontrole verbeteren.

Aanbevelingen - Psychosociale factoren

- Educatie in de vorm van zelfmanagementprogramma's dient bij kinderen met MBA een vast onderdeel te zijn van de behandeling.
- Indien psychopathologie een rol speelt bij kinderen met MBA moet familietherapie worden overwogen.
- Vanwege de verhoogde incidentie van psychopathologie is het noodzakelijk de psychosociale factoren in kaart te brengen.
- Bij de evaluatie van de klachten moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van een afwijkende symptoomperceptie en –rapportage.

Somatische factoren

Allergische rhinitis, chronische rhinosinusitis Observationale studies laten zien dat onbehandelde allergische rhinitis en rhinosinusitis, astmasymptomen kunnen verergeren en dat bij goede behandeling de symptomen verminderen. Intensieve behandeling van rhinosinusitis leidde in sommige studies tot verbetering van FEV₁, echter in andere studies was er geen invloed. Slechts 1 studie heeft gekeken naar effect van behandeling van rhinosinusitis op bronchiale hyperreactiviteit. In deze studie werd een positief effect gezien. Bij MBA wordt geadviseerd bij vermoeden van sinusitis de sinussen in beeld te brengen met een CT-scan.

Dysfunctionele ademhaling Hyperventilatie en stembanddysfunctie moeten d.m.v. anamnese, lichamelijk onderzoek, zuurstofsaturatiemeting en longfunctieonderzoek onderscheiden

worden van astma. Herkenning van stembanddysfunctie is essentieel om onnodige diagnostiek en behandeling te voorkomen. Astma is de belangrijkste aandoening waarmee stembanddysfunctie wordt verward. Retrospectieve studies geven een simultaan voorkomen van 35-56%. Anamnesis en lichamelijk onderzoek gecombineerd met spirometrie zijn meestal voldoende voor het vaststellen van stembanddysfunctie. Laryngoscopie wordt als gouden standaard beschouwd. Op het moment van onderzoek bij asymptomatische patiënten wordt bij 40% geen bijzonderheden gezien. De precieze rol van psychopathologie bij stembanddysfunctie is onbekend. Logopedie en patiëntenvoorlichting worden geadviseerd als behandelingsmethoden, maar bewijs hiervoor ontbreekt.

Infecties Virusinfecties zijn de meest voorkomende aanleiding voor astma-exacerbaties, maar er is weinig bekend over de relatie tussen virusinfecties en de ernst van astma. Er wordt hierbij een neutrofiële luchtwegontsteking gevonden.

Bacteriële infecties zijn geassocieerd met astma-exacerbaties, in het bijzonder wanneer er sinusitis als co-morbiditeit bestaat. In een bronchoscopiestudie werd bij 22% van de kinderen met ernstig astma een positieve bacteriële kweek van lavagevloeistof gevonden. Chlamydia- en Mycoplasma pneumoniae infecties worden in verband gebracht met ernstig astma. Bewijs voor effectiviteit van behandeling met een macrolide-antibioticum bij MBA en positieve serologie voor Chlamydia- en Mycoplasma pneumoniae ontbreekt.

Gastro-oesofageale reflux (GER) Astma en GER komen vaker samen voor dan op grond van toeval verwacht mag worden. GER komt bij 25-75% van de patiënten met astma voor. De incidentie van GER bij astma blijft echter onduidelijk omdat vele studies een bias in patiëntselectie laten zien en RCT's met voldoende aantallen ontbreken. Luchtwegsymptomen komen voor bij 42% van de kinderen met GER. Het is onduidelijk of er een causaal verband is, wat het effect van behandeling van GER op het beloop van het astma is en vice versa. Studies naar het effect van GER behandeling op astma tonen dat het effect meestal klinisch onbelangrijk is; de studies zijn doorgaans klein. Een Cochrane review concludeert dat anti-reflux behandeling niet op een consistente manier longfunctie, astmasymptomen en nachtelijk astma verbetert, en geen reductie geeft van astmamedicatie. Subgroepen van patiënten met astma kunnen mogelijk wel baat hebben bij GER-behandeling. Het is niet betrouwbaar te voorspellen welke patiënt een potentiële responder is.

Allergische BronchoPulmonale Aspergillose Allergische Broncho Pulmonale Aspergillose (ABPA) komt zelden voor bij kinderen met moeilijk behandelbaar astma. ABPA wordt gekenmerkt door “wolkige” pulmonale infiltraten met specifiek IgE en IgG voor aspergillus en eosinofilie in het perifere bloed en sputum. Bij kinderen met astma moet gedacht worden aan ABPA wanneer sprake is van moeilijk behandelbaar astma met mucoïde impactie of atelectasen. Bij CT onderzoek worden bronchiëctasieën gevonden. Therapie bestaat uit prednisolon en itraconazol.

Tracheo-bronchomalacie of andere anatomische afwijkingen Er zijn geen studies naar het effect van anatomische afwijkingen op de ernst van astma. In een bronchoscopie-serie is retrospectief gekeken naar de relatie tussen de symptomen en de tracheomalacie bij kinderen. Hierbij werd bij 63% van de patiënten met therapieresistent astma of atypische astmaklachten een

tracheomalacie gevonden. In een bronchoscopie-serie bij kinderen met ernstig astma werd in 11% een tracheomalacie of afwijkende bronchiaalboom gevonden.

Conclusies - Somatische factoren

- Onbehandelde allergische rhinitis en rhinosinusitis kunnen astmasymptomen verergeren. Behandeling leidt tot afname van de astmasymptomen.
- Hyperventilatie en stembanddysfunctie zijn frequente vormen van co-morbiditeit bij astma.
- Recidiverende virale en bacteriële infecties geven toename van astmaklachten.
- Persisteren van *Chlamydia*- en *Mycoplasma Pneumoniae* infecties wordt in verband gebracht met ernstig astma.
- De relatie astma en gastro-oesofageale reflux is niet duidelijk. Subgroepen astmapatiënten kunnen baat hebben bij anti-GER-behandeling.
- ABPA is een zeldzame oorzaak van MBA op de kindereleeftijd.
- Tracheobronchomalacie kan leiden tot de verkeerde diagnose MBA.
- Een deel van patiënten met ernstig astma heeft als co-morbiditeit een anatomische afwijking in de bronchiaalboom.

Aanbevelingen - Somatische factoren

- Behandeling van (allergische) rhinitis kan symptoomvermindering geven en wordt daarom aanbevolen.
- Dysfunctionele ademhaling, waaronder hyperventilatie en stembanddysfunctie, moet overwogen worden als alternatieve diagnose of als co-morbiditeit bij MBA.
- Bacteriële infecties en infecties met *Mycoplasma*/ *Chlamydia* moeten worden behandeld.
- Een proefbehandeling voor GE-reflux met monitoring van effect op de astmaklachten wordt aanbevolen.
- Bij kinderen met MBA kan gedacht worden aan ABPA wanneer sprake is van mucoïde impactie en/of atelectases.
- Wanneer de kliniek en/of aanvullend longfunctieonderzoek aanwijzingen geeft voor het bestaan van tracheobronchomalacie naast astma, is bronchoscopie geïndiceerd.

(Mede)behandeling door een astmaspecialist

Na doorlopen van Fase 1 zal bij het overgrote deel van de patiënten met MBA één oorzakelijke factor of meerdere factoren voor verlies van controle gevonden zijn, en behandeld kunnen worden. Een klein deel blijft over met therapieresistent astma. Bij volwassenen wordt aanbevolen dat de diagnostiek en behandeling van patiënten met therapieresistent astma plaatsvindt in een centrum met uitgebreide expertise. Het is aannemelijk dat voor de relatief kleine groep kinderen met therapieresistent astma hetzelfde geldt.

Aanbevelingen - (mede)behandeling door astmaspecialist

- Na doorlopen van fase 1 is het overgrote deel van de kinderen met MBA weer behandelbaar geworden. Een klein deel blijft over met therapieresistent astma. Dergelijke patiënten dienen naar een specialist voor therapieresistent astma te worden verwezen voor Fase 2 in onderzoek en behandeling.

Behandeling in een Astmacentrum en het hooggebergte

Studies naar het effect van behandeling in een astmacentrum en RCT's waarin centrumbehandeling vergeleken wordt met niet-centrumbehandeling ontbreken. Een intra- of extramurale multidisciplinaire benadering in een gespecialiseerd centrum geeft de mogelijkheid tot een 2e objectieve inventarisatie voor diagnostiek en behandeling van MBA.

Hooggebergtebehandeling Een observationele studie suggereert dat allergeenvermijding door een verblijf in het hooggebergte leidt tot significante daling van FeNO. In een vergelijkende, gecontroleerde studie bij atopische adolescenten van 12-18 jaar werd gekeken naar effecten van afwezigheid van allergenen in het hooggebergte, zonder additionele educatieve programma's. Allergeenvermijding gedurende 10 weken resulteerde in significante verbetering van klachten, longfunctie en luchtwegontsteking. Zes weken na terugkeer op zeeniveau was dit effect nog aantoonbaar.

Conclusies - Astmacentrum/hooggebergtebehandeling

- RCT's naar het effect van astmacentrumbehandeling ontbreken.
- Behandeling van kinderen met huisstofmijt allergie en astma in het hooggebergte is geassocieerd aan verbetering van astmasymptomen, longfunctie en inflammatoire markers.

Aanbevelingen - Astmacentrum/hooggebergtebehandeling

- Een intra- of extramuraal multidisciplinaire benadering in een gespecialiseerd centrum geeft de mogelijkheid tot een 2e objectieve inventarisatie voor diagnostiek en behandeling van MBA.
- Hooggebergtebehandeling heeft een plaats bij MBA, met name als hierbij allergische sensibilisatie een rol speelt.

Fase 2:

Diagnostiek

Als er geen verergerende factoren gevonden worden of als de patiënt niet verbetert na behandeling hiervan rijst opnieuw de vraag of het misschien een andere diagnose betreft of dat co-morbiditeit bestaat. In Fase 2 is daarom het advies om met aanvullende diagnostiek zoals een HRCT thorax, pH-metrie, bronchoscopie met BAL en mucosabiopten om misdiagnostiek of co-morbiditeit uit te sluiten, mogelijke steroïdresistentie te onderzoeken en de aard van de luchtwegontsteking vast te stellen.

Bronchoscopie, BAL en mucosabiopten. Bij een kind met therapieresistent astma wordt bronchoscopie aanbevolen om anatomische afwijkingen of een corpus alienum uit te sluiten. Hierbij wordt tevens materiaal verzameld voor infectie- en ontstekingsdiagnostiek. Aangenomen wordt dat broncho-alveolaire lavage (BAL) vloeistof een afspiegeling geeft van perifere luchtwegontsteking, en bronchiaal-mucosabiopten van centrale luchtwegontsteking. Er zijn nog te weinig data om aan de immuno-histochemie van mucosabiopten van kinderen met therapieresistent astma diagnostische waarde te geven. De vetindex volgens Corwin, of lipid laden macrophage index, kan waarde hebben als additioneel onderzoek naar aspiratie, ondanks een niet erg hoge sensitiviteit en specificiteit van dit onderzoek.

Voor een goede interpretatie van BAL en mucosabiopten is het essentieel dat deze zijn verkregen en opgewerkt volgens gestandaardiseerde protocollen. (zie website: www.pedinet.nl). Bij kinderen met ernstig astma zijn er niet meer of ernstiger complicaties gepubliceerd als gevolg van bronchoscopie dan bij kinderen met mild astma of die om een andere reden

een bronchoscopie ondergingen. Het nemen van bronchiale mucosabiopten bij kinderen met astma is veilig.

Vaststellen van de steroidrespons Steroïdresistentie wordt gedefinieerd als geen of onvoldoende reactie van astma-merken op hoge doses systemisch toegediende steroïden gedurende een langere periode. Bij kinderen met therapieresistent astma is dit niet nader gedefinieerd omdat verder bewijs hiervoor ontbreekt. Bij volwassenen is in studieverband 30-40 mg prednisolon p.o. gedurende 10-14 weken gegeven. Voor kinderen lijkt het redelijk om het effect op de klachten en de longfunctie van een behandeling met prednison 2mg/kg/dag p.o., maximum 40 mg per dag, gedurende 2 weken te bepalen. Tijdens de kuur worden ook cortisol- en prednison serumspiegels bepaald als poging om therapietrouw te monitoren. Als alternatief voor oraal prednison kan eenmalig een depot triamcinolon i.m. gegeven worden. Dat geeft de zekerheid dat het medicament genomen is. Voor dit doel is een dosering van 40 mg bij kinderen tussen de 7 en 11 jaar van en 80-100 mg bij kinderen vanaf 12 jaar voldoende hoog. Bij de meeste kinderen en volwassen met MBA verbeteren de symptomen op triamcinolon i.m., ongeacht of ze persisterende eosinofiele- of non-eosinofiele- inflammatie hebben. Dit zou kunnen wijzen op therapieontrouw, of dat hoog gedoseerde triamcinolon uiteindelijk de ongevoeligheid overwint.

Metten van eosinofiele luchtwegontsteking Bij volwassenen met ernstig astma geeft streven naar normaliseren van aantal eosinofielen in het sputum een verlaging van exacerbatiefrequentie. Of dit ook geldt voor kinderen met therapieresistent astma is onbekend. Sputum (eventueel induced) kan relatief veilig verkregen worden in kinderen met therapieresistent astma.

Exhaled NO (FeNO) zou een goed alternatief kunnen zijn als niet-invasieve marker voor luchtweg eosinofilie. Bij kinderen met astma, maar niet specifiek die met ernstig en/of therapieresistent astma, is aangetoond dat FeNO correleert met eosinofiele luchtwegontsteking, en gebruikt kan worden voor titreren van de dosis ICS (zie hoofdstuk 'Monitoring'). FeNO correleert redelijk met mucosale eosinofilie, sputum eosinofilie en eosinofilie in BAL, ook bij kinderen met therapieresistent astma op hoog gedoseerde systemische steroïden, maar niet bij kinderen op hoge doses ICS. Over de relatie FeNO, luchtwegontsteking en klachten bij MBA zijn de studieresultaten niet consistent. Voorlopig lijkt het raadzaam sputum en BAL als voorspeller van eosinofilie van de luchtwegen te gebruiken en FeNO te meten om meer ervaring hiermee op te doen. Er zijn nog te weinig data om aan de immuno-histochemie van luchtwegmucosabiopten van kinderen met Therapie Resistent Astma therapeutische consequenties te verbinden.

Typeren van therapieresistent astma

Er zijn vele studies die laten zien dat therapieresistent astma een heterogeen ziektebeeld is. Verschillende fenotypen kunnen onderscheiden worden, en fenotypespecifieke behandeling komt daarna in aanmerking (Tabel 1). Een onderverdeling van therapieresistent astma bij kinderen is gemaakt op basis van

- steroïdgevoeligheid

- aanwezigheid van eosinofiele of neutrofiële luchtwegontsteking
- de mate en reversibiliteit van luchtwegobstructie.

Steroïdgevoeligheid Kinderen met therapieresistent astma hebben per definitie een relatieve ongevoeligheid voor steroïden, maar ondanks alle maatregelen in Fase 1 kan therapieontrouw bij deze patiënten niet volledig uitgesloten worden. De prevalentie van steroïdongevoeligheid bij kinderen en volwassenen met therapieresistent astma is onbekend. Primaire steroïdongevoeligheid berust op verminderde receptorfunctie en moet onderscheiden worden van secundaire steroïdongevoeligheid. Die laatste kan bijvoorbeeld bestaan bij hoge cytokineproductie, zoals bij aanhoudende infecties, of sigarettenrookinhalatie, of verhoogde klaring van prednison door de lever als gevolg van co-medicatie. Dergelijke oorzaken van secundaire ongevoeligheid kunnen soms geëlimineerd worden.

Persisterende eosinofiele- of neutrofiële ontsteking aangetoond in BAL of sputum of met verhoogd FeNO, ondanks systemische steroïden, kan wijzen op secundaire steroïdresistentie. De groep die overblijft kan primaire steroïdongevoeligheid hebben. Glucocorticoïdreceptorstudies zijn dan aangewezen en vinden alleen plaats in researchsetting. Mogelijke redenen van persisterende neutrofiële ontsteking zijn het resterende van neutrofielen onder steroïdbehandeling, of een reactie op een stimulus zoals sigarettenrook, persisterende infectie of luchtvervuiling. Het is onbekend of het reduceren van neutrofiële ontsteking bij kinderen leidt tot een verbetering van astmasymptomen.

Persisterende luchtwegobstructie zonder aanwijzingen voor ontsteking reageert vaak slecht op ontstekingsremmende therapie. Sommige patiënten houden perifere luchtwegobstructie ondanks 2 weken orale steroïden. Omdat bij deze patiënten na enige tijd zonder interventie de longfunctie wel kan normaliseren moet pas van persisterende perifere luchtwegobstructie worden gesproken nadat de obstructie langere tijd persisteert, bijvoorbeeld na een jaar.

Conclusies - Fase 2: typering van therapieresistent astma

- Bronchoscopie met BAL en mucosabiopten is veilig, zelfs bij kinderen met ernstig astma, mits in ervaren handen en met een ervaren anesthesiologisch team
- De verschillende markers van luchtwegontsteking tonen onderling een zwakke tot redelijke overeenkomst, maar zijn zwak gerelateerd aan klachten en longfunctie bij MBA.

Aanbevelingen - Fase 2: typering van therapieresistent astma

- Om andere diagnoses en/of co-morbiditeit uit te sluiten zijn in fase 2 een HRCT thorax, pH-metrie, bronchoscopie met BAL en mucosabiopten geïndiceerd.
- Therapieresistent astma wordt getypeerd op basis van steroïdgevoeligheid, ontstekingspatroon en luchtwegobstructie.
- Bepalen van de steroïdgevoeligheid bestaat uit het meten van luchtwegontsteking, longfunctie (spirometrie evt metacholine test) en klachten, voor en na een behandeling met systemische steroïden.
- De luchtwegontsteking wordt gekarakteriseerd met:
 - FeNO
 - geïnduceerd sputum of BAL
 - cel differentiatie,
 - vetindex volgens Corwin
 - virale/bacteriële kweek
 - PCR Mycoplasma en Chlamydia.
 - Immunohistochemie mucosabiopten
- Gezien het geringe aantal patiënten dat voor deze procedure in aanmerking komt is het wenselijk deze patiënten te concentreren in enkele centra met specifieke kennis op dit gebied. Van dit protocol zijn nog geen resultaten bekend en er dient dan ook een wetenschappelijke evaluatie aan te worden verbonden.
- Er is weinig ervaring met het doen van bronchoscopie bij MBA zonder voorafgaande systemische steroïdbehandeling. Daarom wordt bronchoscopie + BAL + biopten in dit kader alleen verricht na ca. 2 weken systemische steroïdbehandeling, bij voorkeur met triamcinolon i.m.

Behandeling

De behandeling van therapieresistent astma bij kinderen vanaf 6 jaar is onvoldoende onderzocht. Conclusieve RCT's ontbreken, en veel van de bestaande literatuur betreft niet gerandomiseerde en/of ongecontroleerde studies.

Medicamenteuze behandeling van therapieresistent astma

Steroïden ICS tot zeer hoge doses (fluticason >2 dd 500-2000µg) hebben mogelijk bij therapieresistent astma toenemend effect, maar wel met als mogelijk gevolg bijniersuppressie, groeiremming en verminderde botdichtheid. Bij kinderen die een onderhoudsdosis prednison krijgen zijn hooggedoseerde ICS wel een reële optie omdat het de prednisonbehoefte kan verminderen. Systemische steroïden, zoals oraal prednison en regelmatige injecties met triamcinolon, geven naast het bewezen effect systemische bijwerkingen, waardoor hun gebruik gelimiteerd wordt.

Steroïdsparende middelen De effecten van *macroliden* op ernstig astma zijn onderzocht omdat macroliden ontstekingsremmende eigenschappen hebben en omdat persisterende *Chlamydia*- en *Mycoplasma pneumoniae* infecties in verband worden gebracht met ernstig astma. Van de moderne macroliden zijn geen data beschikbaar over steroïdsparende effecten bij kinderen. Bij volwassenen met astma kon geen meta-analyse van het effect van macroliden op chronisch astma worden uitgevoerd in verband met heterogeniteit van groepen en uitkomstmaten. Wel waren er aanwijzingen voor een positief effect van macroliden op symptomen, bronchiale hyperreactiviteit en eosinofiele inflammatie. Een recente studie toont een effect van claritromycine bij volwassenen met neutrofiele luchtwegontsteking, met vermindering van hyperreactiviteit en verbetering van kwaliteit van leven. Bij kinderen is er mogelijk ook een effect van claritromycine op neutrofiele inflammatie.

Omalizumab of anti-IgE geeft enige reductie van de behoefte aan inhalatiesteroïden en een vermindering van exacerbaties bij een gemengde groep van patiënten met mild tot ernstig astma vanaf 12 jaar. Er is slechts 1 studie verricht bij kinderen <12 jaar met licht tot matig astma, deze laat een vergelijkbaar effect zien. In een meta-analyse van 7 studies bij volwassenen en een klein deel kinderen > 12 jaar met ernstig astma werd een reductie in exacerbaties gevonden, wanneer omalizumab werd toegepast bij hoge doses inhalatiesteroïden. Er zijn onvoldoende data om het effect als systemisch steroïdsparend middel te beoordelen, zowel bij volwassenen als kinderen. Wel zijn er aanwijzingen voor verbetering van kwaliteit van leven en kosteneffectiviteit. Dit betreft gedeeltelijk ook therapieresistent astma. Bijwerkingen van omalizumab zijn locale reacties op injectieplaats, urticaria en zelden een anafylactische reactie.

Over *theofylline* zijn onvoldoende data beschikbaar om het effect bij kinderen met therapieresistent astma te beoordelen.

Metothrexaat en *cyclosporine* zijn het meest beschreven, en er is enig bewijs voor een klein maar significant systemisch steroïdsparend effect van MTX en cyclosporine bij kinderen met ernstig astma. Bij volwassenen is dit bewijs sterker. Bijwerkingen betreffen bij MTX hepatotoxiciteit, gastro-intestinale verschijnselen, stomatitis en alopecia. Bij cyclosporine worden als bijwerkingen vooral hirsutisme en nefrotoxiciteit gerapporteerd. Het effect van *goud* als systemisch steroïdsparend middel is bij volwassenen aangetoond, echter niet bij kinderen.

Er zijn aanwijzingen dat *intraveneuze immuunglobulines* bij kinderen met ernstig astma kunnen leiden tot steroïdreductie, vooral bij kinderen met >10 mg prednison per dag. Bijwerkingen zijn zeldzaam, afgezien van hoofdpijn. Een kleine studie bij volwassenen met ernstig astma geeft een positief effect aan op FEV₁ en systemisch steroïdgebruik van *interferon-gamma*, er zijn geen data over kinderen. Bijwerkingen zijn vooral griepsymptomen en hoofdpijn.

Over het gebruik van andere immuun-modulerende middelen zoals *chloroquine*, *azathioprine*, *dapsone* en *simvastatine* is onvoldoende bekend om het effect te beoordelen, zowel bij kinderen als volwassenen met astma.

Het cytokine *TNF-alfa* heeft mogelijk een specifieke rol bij volwassenen met astma. Studies met Etanercept en Infliximab toonden een significante afname van aantal exacerbaties, verbetering van symptoomscores en FEV₁, en vermindering van bronchiale hyperreactiviteit. Er zijn geen data over een eventueel steroïdsparend effect. Er zijn nog geen studies bij kinderen. *Continue subcutane infusie van een β_2 mimeticum* wordt vaker beschreven bij acuut astma dan voor de behandeling van therapieresistent astma. In een case-serie is beschreven dat continue subcutane terbutalinetoediening bij kinderen met ernstig astma en veel symptomen ondanks chronisch prednisongebruik een positief effect had op klachtenpatroon. De bijwerkingen waren vooral lokaal.

Conclusies - Medicamenteuze behandeling therapieresistent astma

- Een gestructureerde, geprotocolleerde en gecentraliseerde behandeling van kinderen met therapieresistent astma wordt aanbevolen, waarbij de behandeling zoveel mogelijk op basis van bewezen effect is afgestemd op de karakteristieken van de individuele patiënt.
- Hoge doses ICS hebben bij therapieresistent astma toenemend effect. Bij kinderen die een onderhoudsdosis prednison gebruiken kan dit een reductie in de prednisonbehoefte geven.
- Macroliden hebben mogelijk een positief effect op symptomen, bronchiale hyperreactiviteit, neutrofiele en eosinofiele inflammatie.
- Er zijn aanwijzingen dat omalizumab een reductie geeft van exacerbaties bij kinderen en volwassenen vanaf 12 jaar met therapieresistent astma.
- Methothrexaat, cyclosporine en intraveneuze immuunglobulines kunnen een systemisch steroïdsparend effect hebben bij kinderen met therapieresistent astma, maar hebben potentieel ernstige bijwerkingen.

Aanbevelingen - Medicamenteuze behandeling Therapieresistent astma

- De behandeling van kinderen met therapieresistent astma moet bij voorkeur worden gecentraliseerd bij kinderarts-pulmonologen.
- Het verdient aanbeveling om gedurende een aantal jaren de behandeling prospectief te registreren, met als uitgangspunt een gestructureerd protocol op basis van herkenning van verschillende fenotypes.
- Een beperkte keuze in het gebruik van alternatieven voor prednison, met afweging van bijwerkingen en kosten, is wenselijk. Het bewijs voor effectiviteit van de verschillende middelen is immers beperkt en er is weinig ervaring mee.
- Omalizumab en intraveneuze immunoglobulinen of methothrexaat lijken het meest in aanmerking te komen. Etanercept of macroliden zijn interessant om verder te bestuderen.

Lacunnes

- Prevalentiecijfers van MBA en therapieresistent astma bij kinderen ontbreken.
- Studies naar het effect van astmacentrumbehandeling ontbreken.
- Er zijn nog geen studies naar de stabiliteit van typen luchtwegontsteking bij kinderen.
- Studies naar het effect van specifieke ontstekingsremmende therapie ontbreken bij kinderen met therapieresistent astma. Het nog spaarzame wetenschappelijke bewijs hiervoor is voornamelijk verkregen bij volwassenen.

Implementatie

De diagnostiek en behandeling van de groep kinderen met therapieresistent astma zoals beschreven dient te worden gecentraliseerd. Om de resultaten van dit protocol te kunnen evalueren is het wenselijk om gedurende een aantal jaren de resultaten van deze geprotocolerde diagnostiek en behandeling prospectief te registreren, bij voorkeur via het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde (NSCK).

Figuur 1. Systematische benadering van patiënt met MBA

Punt 1 t/m 3 van fase 1 worden uitgevoerd volgens de SKL consensus astma bij kinderen 2008.

Fase 1: Moeilijk Behandelbaar Astma

1. Bevestig **diagnose** astma.
2. Beoordeel of **therapie** adequaat is.
Beoordeel reactie op therapie.
3. Breng frequentie en aard van **klachten** in beeld m.b.v. ACQ en ACT
4. Breng **astma verergerende factoren** in kaart en verbeter waar mogelijk
 - 4a. **Allergische en omgevingsfactoren:**
 - Allergeenexpositie
 - Sigarettenrook
 - Luchtverontreiniging (Huisbezoek longvpk)
 - 4b. **Psychosociale factoren:**
 - Educatie
 - Geschreven actieplan
 - Symptoomperceptie
 - Therapietrouw
 - Sociale situatie
 - Psychopathologie
 - 4c. **Somatische factoren:**
 - Allergische rhino-sinusitis
 - Dysfunctionele ademhaling
 - Infecties
 - G.E.-reflux
 - A.B.P.A.
 - Tracheo-bronchomalacie
5. Verwijs door voor (mede)behandeling door een astmaspecialist
6. Overweeg behandeling in een **astmacentrum** of hooggebergtebehandeling

Fase 2: Therapie Resistent Astma

1. **Subtypeer** therapie resistent astma
2. Subtype specifieke **behandeling**

Tabel 1:

Aanbevelingen voor een fenotype-specifieke behandeling van therapieresistent astma bij kinderen

| Fenotype | Kenmerken | Behandelingsopties |
|--|---|---|
| Steroïdgevoelig | Normale longfunctie, geen symptomen, geen ontstekingsverschijnselen na 2 weken systemisch steroïden | Cave slechte compliantie. Overweeg: hoge dosis ICS, steroïdsparend middel indien chronisch prednison-afhankelijk |
| Persisterende eosinofiele ontsteking | Eosinofiele ontsteking met symptomen en/of obstructie na 2 weken systemisch steroïden | Cave steroïdresistentie of slechte therapietrouw, overweeg steroïdsparend middel |
| Neutrofiële ontsteking | Neutrofiële ontsteking met symptomen, met of zonder systemische steroïden | Overweeg macroliden, bouw bij chronisch prednisongebruik voorzichtig af |
| Reversibele obstructie zonder ontsteking | Geen ontsteking, wel acute symptomen met reversible obstructie | Overweeg continu terbutaline subcutaan |
| Persisterende luchtwegobstructie zonder ontsteking | Geen ontsteking, luchtwegobstructie zonder reversibiliteit | Cave: geen astma, andere diagnose (o.a. bronchiolitis obliterans) Bouw medicatie af tot eventueel reversibiliteit verschijnt |

5. Monitoring

M.W.H. Pijnenburg, W.M.C. van Aalderen, H.J.L. Brackel, A.A.P.H. Vaessen-Verberne

Samenvatting belangrijkste veranderingen ten aanzien van 2002

- Dit onderwerp is nieuw in de huidige consensus.
- De mate van astmacontrole staat centraal bij de monitoring van astma bij kinderen.
- Voor het meten van astmacontrole lijken de ‘asthma control test’ (ACT) of ‘asthma control questionnaire’ (ACQ) geschikte instrumenten.
- Aanbevolen wordt tenminste 1 maal per jaar spirometrie met reversibiliteitsmeting te verrichten.
- Bronchoprovocatie testen hebben geen plaats bij de monitoring van astma.
- Het meten van stikstofmonoxide (NO) in uitademingslucht (FeNO) bij kinderen ouder dan 4 jaar met allergisch astma lijkt zinvol bij de monitoring van astma.

Wetenschappelijke verantwoording

Voor een gedetailleerde beschrijving van de toegepaste literatuur zoekstrategie, en voor literatuurreferenties wordt verwezen naar de volledige documenttekst op Pedianet (www.pedianet.nl).

Astmacontrole

De behandeling van astma bij kinderen richt zich op de volgende doelen: geen of minimale symptomen overdag en 's nachts, geen exacerbaties, geen of minimale behoefte aan kortwerkende luchtwegverwijders, geen beperkingen in het dagelijks leven of bij inspanning, (bijna) normale longfunctie en geen of minimale bijwerkingen van de medicatie. Het chronische karakter van astma met variabele klachten én mogelijke nadelige effecten van inhalatiecorticosteroiden (ICS), maken het noodzakelijk kinderen met astma regelmatig te vervolgen en de behandeling zo nodig aan te passen. In de consensus uit 2002 wordt op grond van frequentie van klachten een indeling in ernst van astma voorgesteld, verlopend van mild intermitterend naar matig en ernstig astma. Een probleem van een dergelijke indeling is de beïnvloeding van het klachtenbeloop door medicatie en de wisseling van klachten in de tijd. Om deze reden worden in de recente GINA guidelines klachten en longfunctieparameters gebruikt om de mate van controle aan te geven in plaats van de ernst van het astma, twee verschillende maar complementaire concepten. Er wordt een onderverdeling gemaakt naar volledige controle, gedeeltelijke controle en onvoldoende controle van het astma (tabel 1). De “controlescore” is opgebouwd uit de volgende parameters: symptomen overdag, beperking van activiteiten, nachtelijke klachten, gebruik van rescue medicatie, longfunctie (forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) of peak expiratory flow (PEF)) en exacerbaties. De

mate van controle is bepalend voor het eventueel verder ophogen of afbouwen van medicatie. Bij onvoldoende controle dient de medicatie een stap te worden verhoogd, bij gedeeltelijke controle kan dit overwogen worden en bij volledige controle kan het beleid worden gecontinueerd. Bij volledige controle gedurende tenminste 3 maanden kan de medicatie een stap worden verlaagd. Een dergelijke aanpak, waarbij de mate van controle bepalend is voor het aanpassen van medicatie, is in een grote studie bij volwassenen en adolescenten met astma effectief gebleken, echter ten koste van hogere doses inhalatiecorticosteroiden (ICS). Voor dat men overgaat tot een volgende behandelstap, is het belangrijk alle factoren die kunnen leiden tot een verminderde controle van astma te overwegen (tabel 2).

De frequentie van poliklinische controles is o.a. afhankelijk van de ernst van het astma, de voorgeschiedenis van de patiënt, complicaties en de mate van kennis en zelfredzaamheid van kind en/of ouders. In het algemeen wordt een minimale controle frequentie van 1 maal per 3 maanden geadviseerd.

Monitoren van lengte en gewicht is in het kader van astma als chronische aandoening op de kinderleeftijd aan te bevelen.

Klachten en gebruik van luchtwegverwijders

Klachten en het gebruik van kortwerkende luchtwegverwijders worden van oudsher gebruikt om kinderen met astma te monitoren. Er zijn twee gevalideerde astmacontrole vragenlijsten beschikbaar, ook in de Nederlandse taal: de ACQ (asthma control questionnaire) en de ACT (asthma control test). De ACQ bestaat uit 7 items (5 items betreffende klachten, 1 item gebruik van extra luchtwegverwijders, 1 item FEV₁ % voorspeld). Elk item scoort op een schaal van 0 (goede controle) tot 6 (slechte controle) en het gemiddelde per item wordt gebruikt. Een verandering van 0,5 wordt als klinisch relevant beschouwd. Ook de 5- en 6-item versie (respectievelijk zonder longfunctie en gebruik van rescue medicatie, en zonder longfunctie) zijn gevalideerd. Vergelijking van de 7-item ACQ met klachtenscores en longfunctiegegevens bij volwassenen resulteerde in een optimaal cut-off voor “well-controlled” astma van 0.75, terwijl voor slecht ingesteld astma 1,5 kan worden aangehouden. Een studie bij volwassen astmapatiënten in de huisartsenpraktijk vond een redelijke correlatie tussen ACQ en mate van controle aan de hand van GINA-richtlijnen.

De ACT is recent ontwikkeld voor gebruik in de klinische praktijk. De vragenlijst beslaat de 4 weken voorafgaand aan afname en is opgebouwd uit 5 items: invloed van astma op dagelijkse activiteiten, kortademigheid, nachtelijke klachten, gebruik van extra luchtwegverwijders en ingeschatte controle door de patiënt zelf. Scores per item lopen van 0 tot 5, waarbij de hoogste score overeenkomt met de beste controle. Een score van 19 of minder bleek optimaal voor de selectie van patiënten die niet goed onder controle zijn, zowel in een populatie astmapatiënten in de specialistische praktijk als bij nieuwe patiënten. Voor kinderen is een kinderversie beschikbaar bestaande uit 7 items, waarvan 4 items door de kinderen ingevuld worden aan de hand van gezichtjes op een Visual Analog Scale (VAS), 3 items worden ingevuld door ouders of verzorgers. De eerste 4 items betreffen astma in

het algemeen, invloed van astma op activiteiten, hoesten en wakker worden als gevolg van astma. De ouders responderen over de afgelopen 4 weken betreffende het aantal dagen met klachten, piepen en nachtelijke klachten. Een score van 19 of minder correspondeert met onvoldoende astmacontrole. De kinder ACT is gevalideerd vanaf de leeftijd van 4 jaar, vanaf 12 jaar kan in principe de volwassen versie worden gebruikt. Er zijn geen studies bekend waarin de waarde van ACQ en/of ACT bij de monitoring, behandeling en prognose van astma is vastgesteld.

Een goed gevalideerde astma specifieke kwaliteit van leven-vragenlijst is de Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire. Deze bevat 23 items, is dus arbeidsintensief en bevat ook andere domeinen dan astmacontrole.

Conclusies - Astmacontrole

- Het lijkt zinvol en werkzaam om het concept 'astmacontrole' centraal te stellen bij de monitoring van astma bij kinderen.
- ACQ (vanaf 12 jaar) en ACT (vanaf 4 jaar) lijken geschikte instrumenten om de mate van astmacontrole vast te stellen.

Aanbevelingen - Astmacontrole

- Het centraal stellen van astmacontrole in de monitoring van kinderen met astma verdient aanbeveling. Hoe ACQ en ACT gebruikt kunnen worden in de monitoring van astma (bv. hoe vaak en met welke gevolgen voor de therapie) is nog niet bekend.

Longfunctie-onderzoek

Astma wordt o.a. gekenmerkt door variabele luchtwegobstructie en een van de doelen van astmabehandeling is het bereiken en onderhouden van een optimale longfunctie. Daarmee ligt het voor de hand dat objectieve meting van de luchtwegdoorgankelijkheid een belangrijke hoeksteen van de monitoring van astma is.

Piekstroom (peak expiratory flow, PEF). Thuismonitoring door volwassenen van PEF en symptomen resulteerde in afname van het aantal opnames, spoedeisende-hulp bezoeken i.v.m. astma, school-werkverzuim en nachtelijk astma. Er was echter geen verschil tussen de monitoring van PEF of symptomen. Een studie met PEF-meting als monitormaat voor self-management van astma bij kinderen met matig astma liet zien dat kennis van actuele PEF niet bijdroeg aan de eigen bijsturing van behandeling, zelfs niet tijdens exacerbaties.

Spirometrie wordt in alle richtlijnen aanbevolen in de follow-up. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op het feit dat de meeste patiënten zelf slecht de mate van luchtwegobstructie

kunnen inschatten en dat luchtwegobstructie op de kinderleeftijd voorspellend is voor de prognose van astma op latere leeftijd. Recente studies suggereren dat de jaarlijkse bepaling van FEV₁ voor en na luchtwegverwijding mogelijk de kinderen kan identificeren die at risk zijn voor een progressieve afname van de luchtwegdoorgankelijkheid. Een longitudinale studie bij kinderen met en zonder astma liet zien dat de ernst van astma en flowlimitatie op de leeftijd van 7-10 jaar sterk voorspellend zijn voor het persisteren van astma en flowlimitatie op de leeftijd van 35 en 42 jaar. In een longitudinale studie bij 148 kinderen met astma met een follow-up van 5 jaar bleek dat bij kinderen die niet behandeld werden met ICS het aandeel van kinderen met een lage FEV₁/FVC-ratio toenam. Dit suggereert de noodzaak om periodiek de longfunctie te controleren om verslechtering op te sporen. Een studie onder 13482 kinderen met astma gaf aan dat de kinderen met een FEV₁ < 60% voorspeld een twee maal zo grote kans hebben op een astma-aanval in het komende jaar, in vergelijking met kinderen met een FEV₁ > 80% voorspeld. Luchtwegobstructie is daarmee op de korte en op de langere termijn voorspellend voor morbiditeit, waarbij de mate van luchtwegobstructie sterk kan variëren in de tijd en een eenmalige meting zeker niet de overall ernst van het astma weergeeft. Harde 'evidence' dat routine monitoring van longfunctie (FEV₁) de astmacontrole bij kinderen verbetert ontbreekt. Er is echter ook geen onderzoek dat het omgekeerde aantoont.

Rint Metingen van luchtwegweerstand, oscillometrie, Rint en RV/TLC bepalingen zijn onvoldoende ingevoerd in de dagelijkse praktijk om deze hier uitvoerig te bespreken.

Conclusies - longfunctie

- PEF metingen hebben naast klachten geen aanvullende waarde voor het monitoren van astma bij kinderen.
- De ernst van luchtwegobstructie (gemeten met het FEV₁) op de kinderleeftijd is voorspellend voor het persisteren van astma en luchtwegobstructie op volwassen leeftijd.
- Bewijs dat routine monitoring van longfunctie (FEV₁) de astmacontrole bij kinderen verbetert ontbreekt.

Aanbevelingen - longfunctie

- Er bestaan geen duidelijke richtlijnen hoe de behandeling van astma aangepast moet worden aan longfunctieresultaten. Gezien het bovenstaande is het aan te bevelen om ten minste 1 maal per jaar spirometrie met reversibiliteitsmeting bij kinderen met astma uit te voeren.

Bronchoprovocatietesten

Bronchiale hyperreactiviteit (BHR) is kenmerkend voor astma. Sommige studies bij kinderen laten zien dat BHR een maat is voor de ernst van het astma, maar andere studies laten deze relatie niet zien. De mate van BHR op de kinderleeftijd voorspelt de uitkomst van astma op oudere leeftijd; volwassenen die op jonge leeftijd ernstig hyperreactief waren hebben een grotere kans op astmasymptomen op oudere leeftijd. BHR kan gebruikt worden om de effectiviteit van ICS te meten bij de behandeling van astma. De meeste interventiestudies met ICS laten zien dat hyperreactiviteit voor methacholine of histamine afneemt tijdens behandeling. Bij volwassenen met astma is aangetoond dat BHR gebruikt kan worden om de behandeling te sturen met als resultaten: minder exacerbaties en een betere longfunctie. Recent bleek bij kinderen met astma dat behandeling op geleide van BHR geen voordelen bood wat betreft symptoomvrije dagen boven behandeling op geleide van alleen symptomen. Een subgroep van kinderen met weinig symptomen maar hyperreactieve luchtwegen bleek wel baat te kunnen hebben bij monitoren van BHR. BHR kan, samen met het meten van stikstofmonoxide in uitademingslucht (FeNO) een voorspellende waarde hebben voor het slagen van het afbouwen van ICS.

Conclusies - bronchoprovocatie

- In het algemeen is er geen voordeel om kinderen te behandelen op basis van symptomen én BHR.
- BHR kan een voorspellende waarde hebben voor het slagen van het afbouwen van ICS.

Aanbevelingen - bronchoprovocatie

- Het routinematig meten van BHR bij de monitoring van astma is onnodig; echter kinderen met hyperreactieve luchtwegen en weinig symptomen kunnen wel baat hebben bij het monitoren van BHR.

Luchtwegontsteking

Omdat bij astma chronische (meest eosinofiele) luchtwegontsteking centraal staat in de pathogenese, en ontstekingsremmende medicatie meestal de hoeksteen van de behandeling vormt, ligt het voor de hand een maat voor ontsteking te betrekken in het monitoren van kinderen met astma. De gouden standaard om luchtwegontsteking te meten is het bronchusbipt, verkregen via bronchoscopie. Deze techniek is niet routinematig toepasbaar en daarmee niet geschikt voor de monitoring van astma. Alternatieve manieren om luchtwegontsteking aan te tonen dan wel uit te sluiten zijn onderzoek van bronchoalveolaire lavage (BAL) vloeistof (met dezelfde bezwaren), (geïnduceerd) sputum, eosinofielen of eosinofiele

produkten in serum of urine, ademcondensaat en uitademingslucht. Het meeste onderzoek is gedaan naar stikstofmonoxide in uitademingslucht (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) en geïnduceerd sputum.

FeNO is verhoogd bij patiënten met allergisch astma, correleert met eosinofiele luchtwegontsteking en daalt na behandeling met ICS. Dit maakt FeNO een potentieel geschikte marker voor het monitoren van astma bij kinderen. In de literatuur zijn aanwijzingen dat FeNO een rol kan spelen bij de evaluatie van de respons op steroïden of LTRA, het vaststellen van de juiste dosis ICS, de therapietrouw en bij het voorspellen van exacerbaties of astmarecidief na afbouwen of staken van ICS. Theoretisch zou FeNO een rol kunnen spelen bij de keuze van een behandeling additioneel aan ICS, zoals het toevoegen van een 'long acting beta-agonist' (LABA) of leukotriëne receptor antagonist (LTRA).

In een cross-over RCT bleken kinderen die goed reageerden op ICS een hoger FeNO te hebben dan kinderen die niet op ICS of alleen op montelukast reageerden. In een studie bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar met non-specifieke luchtwegklachten, was FeNO voorspellend voor de response op ICS.

Twee studies bij kinderen en twee bij volwassenen onderzochten de waarde van FeNO bij het 'titreren' van ICS. In een RCT leidde aanpassen van de dosis ICS op basis van symptomen en FeNO tot een lagere bronchiale prikkelbaarheid dan aanpassen op symptomen alleen. In een kleinere studie leidde het meewegen van FeNO naast FEV₁ en klachten tot een betere MEF 25% dan doseren van ICS op klachten en FEV₁ alleen. Een studie bij volwassenen liet zien dat met een lagere dosis ICS dezelfde klinische astmacontrole bereikt kan worden als FeNO beslissingen over de dosis ICS stuurt. Een recente studie liet geen duidelijk effect zien op exacerbaties als FeNO in de behandelstrategie werd betrokken.

FeNO correleert met therapietrouw, monitoren van FeNO kan gebruikt worden als controle op inname van medicatie. Twee studies bij kinderen toonden aan dat FeNO voorspellend kan zijn welke kinderen at risk zijn voor een astma-exacerbatie. Bij volwassenen zijn er aanwijzingen dat FeNO voorspellend is voor verlies van astmacontrole na verlagen van de ICS met een positief voorspellende waarde van ongeveer 80%. Twee studies bij kinderen hebben laten zien dat FeNO voorspellende waarde heeft voor het succesvol afbouwen van ICS en voor het voorspellen van astmarelaps na het staken van ICS.

Er is een aantal kanttekeningen te maken bij het gebruik van FeNO in de monitoring van astma bij kinderen. Onderzoek bij kinderen is vooral gedaan in derde-lijnsklinieken, hetgeen extrapoleren van de conclusies naar kinderen die behandeld worden in de eerste en tweede lijn niet zonder meer mogelijk maakt. Het meeste onderzoek is verricht bij allergische kinderen ouder dan 6 jaar; over de waarde bij jongere kinderen en niet-allergische kinderen zijn nauwelijks data. De afkappunten van FeNO zijn gebaseerd op normaalwaardenonderzoek. Mogelijk is individualiseren van afkappunten gewenst; hier is geen onderzoek naar gedaan. Het longitudinaal vervolgen van FeNO-waardes kan een indruk geven over wat voor waarde bij een individuele patiënt maximaal haalbaar en 'normaal' is. Het wordt afgeraden alleen op FeNO te monitoren; FeNO weerspiegelt, naast symptomen en longfunctie, slechts één onderdeel van het astmafenotype. Een algoritme voor het gebruik van

FeNO in de monitoring en behandeling van kinderen met astma, gebaseerd op de beschikbare literatuur is gepubliceerd, maar in de praktijk nog niet getest op validiteit.

Sputum eosinofielen. Met induceren van sputum met behulp van hypertoon zout kan sputum verkregen worden waarin cellen en o.a. eosinophil cationic protein (ECP) bepaald kunnen worden. Sputum eosinofielen correleren met parameters voor eosinofiele ontsteking in BAL vloeistof en met FeNO. Eosinofielen in sputum dalen na behandeling met steroiden en zijn hoger tijdens exacerbaties. Bij volwassenen kan aan de hand van sputum eosinofielen voorspeld worden of het afbouwen van ICS succesvol zal zijn. Kinderen bij wie de ICS gestaakt werden en die vervolgens een astmarecidief kregen, hadden hogere percentages eosinofielen in hun sputum vergeleken met kinderen die geen recidief kregen. Drie studies bij volwassen patiënten met astma lieten zien, dat met een zelfde dosis ICS het aantal exacerbaties en ziekenhuisopnames verminderd kan worden met een behandelstrategie gericht op het normaliseren van sputum eosinofielen. Soortgelijke studies bij kinderen ontbreken. Wel liet een studie bij kinderen zien dat sputum eosinofielen een hoge voorspellende waarde hebben voor het succesvol afbouwen van steroiden (negatief voorspellende waarde van 79 tot 100% afhankelijk van het percentage eosinofielen).

Eosinofielen en eosinofiele producten in serum of urine. Eosinofielen en ECP in bloed correleren met diverse markers voor ontsteking in sputum en BAL vloeistof. Enkele studies hebben gekeken naar het nut van het meten van eosinofielen of ECP in bloed in de monitoring van kinderen met astma. In een grotere studie bleek ECP te correleren met symptomen en te dalen na het instellen van anti-inflammatoire therapie. In een open pilotstudie met 21 kinderen, leidde aanpassen van de anti-astmabehandeling op grond van ECP waarden tot minder klachten en betere longfunctie. Alle kinderen kregen echter ook 2 maal daags een luchtwegverwijder en kinderen met een laag ECP kregen cromonen per inhalatie, terwijl de kinderen met een hoger ECP ICS kregen. Lage eosinofielen in bloed en laag ECP verkleinden het risico op een astma-exacerbatie na stoppen van ICS met ongeveer de helft in een groep van 33 kinderen. Studies over eosinofiel peroxidase (EPO) en eosinofiel proteïn X (EPX) in serum en urine in de monitoring van astma bij kinderen ontbreken.

Ademcondensaat. In ademcondensaat kunnen vele eiwitten en markers voor ontsteking of oxidatieve stress bepaald worden zoals cytokines, leukotriënen en surfactant eiwitten. Standaardisatie is nog een probleem en vooral nog is er buiten onderzoekssettings nog geen plaats voor metingen in ademcondensaat bij de monitoring van astma bij kinderen.

Conclusies - luchtwegontsteking

- FeNO is tot nu toe de enige maat voor eosinofiele luchtwegontsteking die in de dagelijkse praktijk zinvol zou kunnen zijn bij het monitoren van allergische kinderen ouder dan 4 jaar met astma.
- Vooralsnog is er geen plaats voor het monitoren van kinderen met astma met eosinofielen in geïnduceerd sputum of bloed, of met ECP en/of analyse van ademcondensaat.

Aanbevelingen - luchtwegontsteking

- Het meten van FeNO in de monitoring van *allergisch* astma bij kinderen > 4 jaar wordt aanbevolen.
- Vooralsnog lijkt er gezien het beperkt aantal studies en het feit dat sputuminductie en het bewerken van het verkregen sputum alleen in gespecialiseerde centra mogelijk is, geen plaats voor het monitoren van astma bij kinderen met behulp van sputum eosinofielen.

Slotopmerkingen

Monitoring van astma bij kinderen is een nieuw onderwerp in de huidige consensus, waarbij het monitoren van de mate van astmacontrole centraal staat. Astmacontrole kan bepaald worden aan de hand van diverse parameters die, net zoals bij de diagnostiek van astma, verschillende aspecten van het astmafenotype weerspiegelen en niet los van elkaar kunnen worden gezien. De werkgroep adviseert dan ook zowel klachten, longfunctie en FeNO te gebruiken bij de monitoring van astma. Of deze 'fenotype-gestuurde' behandeling daadwerkelijk de behandeling en/of prognose van kinderen met astma verbetert is niet bekend. Bij kinderen jonger dan 4 tot 6 jaar kan men vooralsnog alleen klachten monitoren.

Lacunnes

Het gebruik van ACT en ACQ bij kinderen met astma in de dagelijkse praktijk behoeft verder onderzoek. O.a. de haalbaarheid en het nut van deze tests bij de behandeling en prognose van astma bij kinderen is onvoldoende duidelijk. Het aantal studies bij kinderen waarbij de behandeling gestuurd wordt op geleide van BHR en symptomen is uitermate beperkt. Er zijn geen studies gedaan waarbij indirecte prikkels gebruikt zijn om BHR te meten. Aangezien deze waarschijnlijk beter de mate van ontsteking reflecteren, zou het voor de hand liggend zijn om een dergelijke studie te doen. Echter, deze provocaties zijn belastend en tijdrovend. Het behandelen van patiënten op basis van frequente provocatietestsuitlagen is in de praktijk niet haalbaar.

Het aantal studies over monitoren van astma bij kinderen met FeNO is beperkt, maar de resultaten zijn veelbelovend. Verder onderzoek naar behandelingsalgoritmes, ook samen met bv. ACT/ACQ en/of longfunctieparameters is gewenst. Onderzoek heeft zich vooral beperkt tot kinderen ouder dan 6 jaar met allergisch astma, zodat geen uitspraken gedaan kunnen worden over niet-allergisch astma en jonge kinderen. Ook het toepassen van individuele afkappunten van FeNO (zgn. personal best FeNO) is niet onderzocht.

Implementatie

De werkgroep monitoring stelt zich twee implementatie-doelen:

- Bij de monitoring van kinderen met astma wordt gebruikt gemaakt van ACT en/of ACQ. Dit kan geïmplementeerd worden door alle kinderarts-praktijken te voorzien van voorgedrukte ACT of ACQ. Op langere termijn door inbouwen in elektronische patiëntendossiers.
- Het gebruik van FeNO bij de monitoring van astma bij kinderen wordt aanbevolen en wordt momenteel (naar schatting) in de helft van alle praktijken gebruikt. Verder onderzoek is gewenst naar algoritmes hoe deze meting in de dagelijkse praktijk het meest effectief gebruikt kan worden.

Tabel 1

Mate van astmacontrole

| | Volledige controle (alle items) | Gedeeltelijke controle (1 item in een willekeurige week) | Onvoldoende controle |
|--------------------------|------------------------------------|---|--|
| Symptomen overdag | Geen (<3x/wk) | >2x/wk | 3 of meer items van gedeeltelijke controle in een willekeurige week. |
| Beperking activiteiten | Geen | Ja | |
| Nachtelijke symptomen | Geen | Ja | |
| Gebruik rescue medicatie | Geen (<3x/wk) | > 2x/wk | |
| FEV ₁ | Normaal | <80% van personal best | |
| Exacerbaties | geen | 1 of meer/ jaar | 1 of meer /week |

Tabel 2

Factoren die kunnen leiden tot een verminderde controle van astma

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aanhoudende blootstelling aan specifieke of allergische prikkels ▪ Onvoldoende therapietrouw ▪ Onvoldoende inhalatietechniek ▪ Allergische rhinitis ▪ KNO-infecties ▪ Andere of bijkomende aandoening, zoals tracheomalacie, gastro-oesophageale reflux, recidiverende infectie |
|--|

6. De kinderlongverpleegkundige

F.G.A. Versteegh, T. Dauven, A.F. Nagelkerke, J.W.C.M. Heynens

Samenvatting belangrijkste veranderingen ten opzichte van 2002

- Dit onderwerp is nieuw in de huidige consensus
- De taken van de kinderlongverpleegkundige zijn complementair aan die van de kinderarts-pulmonoloog
- De kinderlongverpleegkundige draagt bij aan educatie en inhalatietherapie-instructie
- Inzet van de kinderlongverpleegkundige kan leiden tot kwaliteitsverhoging en wellicht een betere kosteneffectiviteit van de zorg
- Elke kinderafdeling moet streven naar kinderlongverpleegkundige zorg

Wetenschappelijke verantwoording

Voor literatuurreferenties wordt verwezen naar de volledige documenttekst op Pedianet (www.pedianet.nl).

Inleiding

De meeste ziekenhuizen kennen inmiddels een of meer kinderlongverpleegkundigen, intramuraal of transmuraal. Ook in de internationale consensus is de kinderlongverpleegkundige een onlosmakelijk onderdeel van de behandeling. Hoewel er nog maar weinig specifiek onderzoek is verricht naar de effecten van het inzetten van een kinderlongverpleegkundige in de zorg voor kinderen met astma spelen kinderlongverpleegkundigen vaak een belangrijke rol in educatieprogramma's en bij het geven van inhalatie-instructie. Educatie verbetert self-management vaardigheden van kind en ouders met als gevolg een toename van gevoelens van zelfcontrole, minder dagen met schoolverzuim, minder dagen met beperkte lichamelijke activiteiten, minder bezoeken aan de spoedeisende hulp, en ook een betere nachtrust. Hoewel diverse methoden van astma-educatie effectief blijken te zijn ten aanzien van o.a. kennis, vermindering van angst en astmamorbiditeit, lijkt een interactieve, individuele benadering het meeste effect te hebben op het verminderen van de impact van het astma op het dagelijks leven, zowel op de korte als lange termijn. Bij kinderen die astma-educatie ontvingen na een eerste spoedeisende-hulpbezoek, al dan niet gevolgd door opname in het ziekenhuis, en bij peuters/kleuters zijn de resultaten minder eenduidig. Anderzijds lijkt astma-educatie bij kinderen wel te leiden tot een vermindering van het aantal heropnamen. Genoemde positieve effecten sluiten goed aan bij de doelen die gesteld worden in de GINA-richtlijnen, te weten:

- Geen of zo weinig mogelijk klachten, zowel overdag als 's nachts
- Geen of zo weinig mogelijk beperkingen in de dagelijkse activiteiten en sport

- Een normale longfunctie of het streven naar een normale longfunctie
- Het voorkomen van astma-exacerbaties
- Het voorkomen van bijwerkingen van de medicatie
- Het voorkomen van mortaliteit

Kinderlongverpleegkundigen spelen verder een rol in het bevorderen van therapietrouw en adequate inhalatietechniek. Het is algemeen bekend dat therapietrouw een groot probleem is voor de meeste mensen met een chronische ziekte, zo ook kinderen met astma. De mate waarin mensen niet therapietrouw zijn wisselt van 24,8% in een gevarieerde populatie chronisch zieke mensen tot 45% voor mensen met astma. In het algemeen kan gesteld worden dat 50% van de mensen een slechte therapietrouw heeft. Educatieprogramma's, zeker wanneer een inhalatieinstructie hier deel van uitmaakt, kunnen zowel de therapietrouw als de inhalatietechniek verbeteren. Verder blijkt dat een eenmalige instructie onvoldoende is maar dat een uitgebreide eerste inhalatie-instructie en herhaaldelijke controle van belang zijn om een betrouwbare inhalatietechniek te bereiken. Van een voorlichtingsprogramma voor tieners met astma werd geen effect gevonden op de therapietrouw.

Over de kosten en de kosteneffectiviteit van kinderlongverpleegkundige zorg kunnen nog geen duidelijke uitspraken gedaan worden. Enkele wetenschappelijke onderzoeken bij kinderen lieten zien dat in deze groep astma-educatie, de kosten van de zorg, naast een toename van gezondheidsgerelateerde resultaten, evident verminderden. Kamps et al. lieten zien dat kinderlongverpleegkundigen, in nauwe samenwerking met de kinderarts, zorg kunnen dragen voor een adequate follow-up. Verondersteld mag worden dat dit ook leidt tot een vermindering van kosten. Verder is de ervaring dat de kinderlongverpleegkundige de taken van de kinderarts t.a.v. kinderen met astma kan verlichten.

De meeste patiënten en hun ouders en ook de kinderartsen zijn zeer tevreden over de dienstverlening door de kinderlongverpleegkundige. Gemakkelijke bereikbaarheid, continuïteit en aandacht voor de mogelijkheden van zelfzorg zijn daarbij belangrijk, evenals communicatie die aansluit bij de behoefte van de cliënt. Momenteel neemt de kinderlongverpleegkundige in een aantal ziekenhuizen en thuiszorginstellingen een deel van de controlebezoeken voor kinderen met astma over, zoals de diabetesverpleegkundige dat al langer doet bij kinderen met diabetes. Dit gebeurt kennelijk naar ieders tevredenheid.

Takenpakket

De kinderlongverpleegkundige heeft bij de behandeling van kinderen met astma en astma-achtige symptomen in de afgelopen jaren in de praktijk een uitgebreid takenpakket verworven, additioneel aan de kinderarts (Tabel 1). Goede afspraken over inhoud en taakafstemming met de kinderarts en eventuele andere disciplines zijn nodig om, liefst in teamverband, optimale zorg te leveren. Inmiddels is door de Nederlandse Vereniging van Longverpleegkundigen landelijk het functieprofiel van de kinderlongverpleegkundige vastgesteld (Tabel 2). Het wordt hierbij noodzakelijk geacht dat de kinderlongverpleegkundige ten minste 16 uur per week aan deze functie kan besteden. Regelmatig contacten, zoals bij controlebezoeken

ken, blijken verder het gunstig effect van de werkzaamheden van de kinderlongverpleegkundige te versterken. Met name door de laagdrempeligheid van de toegang voor de cliënt en de inzet bij activiteiten die veel tijd vergen. De taakverdeling tussen kinderlongverpleegkundige en nurse practitioner kinderlongziekten moet nog worden vastgesteld.

Organisatie van kinderlongverpleegkundige zorg

Afhankelijk van de organisatie bestaan in Nederland 4 verschillende types verpleegkundigen die zich in het bijzonder richten op kinderen of volwassenen met astma: praktijkverpleegkundigen en extra-, intra- en transmurale longverpleegkundigen. Hiernaast is de functie van nurse practitioner in ontwikkeling, waarop hier niet verder wordt ingegaan.

- De praktijkverpleegkundige werkt in de huisartsenpraktijk. De taken kunnen wisselen. Voorlichting en instructie van bijvoorbeeld inhalatietherapie worden soms gecombineerd met longfunctieonderzoek bij volwassenen.
- De extramurale longverpleegkundige werkt in een thuiszorgorganisatie. De primaire taken zijn het adviseren over woningsanering en het beoordelen van de sociaal en pedagogische thuissituatie. Hiervoor zijn huisbezoeken noodzakelijk. Verder worden de effecten gecontroleerd van voorlichting en inhalatietechniek-instructie. Eventueel kan de nascholing worden gegeven aan verpleegkundigen in de thuiszorg.
- De intramurale kinderlongverpleegkundige werkt samen met de kinderarts op de polikliniek en is beschikbaar voor consulten op de kinderafdeling (Tabel 1)
- De transmurale kinderlongverpleegkundige combineert de taken van extramurale en intramurale verpleegkundige.

Conclusie - de kinderlongverpleegkundige

- Hoewel er nog maar weinig wetenschappelijke resultaten zijn betreffende kinderlongverpleegkundige zorg, zijn er aanwijzingen voor toename van kwaliteit van zorg en kostenvermindering.

Aanbeveling - de kinderlongverpleegkundige

- Elke kinderartsenpraktijk moet streven naar het bieden van kinderlongverpleegkundige zorg.

Implementatie

De werkgroep Kinderlongverpleegkundigen stelt het volgende implementatie doel voor:

- Elke kinderafdeling in tweede- en derde lijn beschikt over de mogelijkheid van kinderlongverpleegkundige zorg.

Tabel 1. Mogelijke taken van de kinderlongverpleegkundige

- Het zelfstandig doen van poliklinisch verpleegkundig spreekuur namens de specialist of huisarts.
- Voorlichting over astma en bronchiale hyperreactiviteit, atopie en de behandeling ervan, zowel algemeen als voor individuele patiënten.
- Beoordelen van geschikte toedieningsvorm van de medicatie voor de specifieke patiënt.
- Instructie en controle van inhalatietechniek, zowel algemeen als voor individuele patiënten.
- (Instructie en controle van piekstroom techniek.)
- Beoordelen van de thuissituatie en geven van saneringsadviezen en evaluatie.
- Doen of laten doen van huisbezoeken als het beoogde resultaat van de behandeling uitblijft.
- Voorlichting over de schadelijke effecten van roken en verwijzing.
- Voorlichting ten aanzien van conditieverbetering, sport en spel
- Voorlichting over laboratoriumonderzoek en longfunctie.
- Lichamelijke observaties: waaronder: houding; ademhalingstechniek, kleur (cyanose, bleek) kringen onder ogen; verstopte neus
- Behandeling en follow-up, vergelijkbaar met de diabetesverpleegkundige.
- Bevordering van zelfzorg, waaronder herkennen van lichaamssignalen van benauwdheid en klachten en adequaat reageren op veranderingen.
- Begeleiden bij het leren omgaan met de ziekte in samenhang met de ontwikkeling van het kind.
- Praktische coördinatie van de patiëntenzorg.
 - Verzorgt zelfstandig de correspondentie naar medebehandelaars.
 - Doet op aanvraag medische en intercollegiale consulten en adviseert vervolgens andere afdelingen en specialismen.
- Eerste telefonisch aanspreekpunt en vraagbaak bij bekende patiënten.
- Beheer en instructie van materiaal: vernevelaars, piekstroommeters, saturatiemeters, voorlichtingsmateriaal.
- Ontwikkeling en implementatie van nieuwe richtlijnen en protocollen.
- Nascholing binnen en buiten de instelling.
- Begeleiding stagiaires waaronder: nieuwe arts-assistenten, co-assistenten, afdelings-, wijk- en praktijkverpleegkundigen.
- Meewerken aan (wetenschappelijk) onderzoek.

Tabel 2. Kerntaken en competenties kinderlongverpleegkundige

| |
|--|
| <p>Kerntaak 1 - Activerende en ondersteunende begeleiding en advies</p> |
| <p>Competentie: De KLV * is in staat om op professionele wijze gesprekstechnische vaardigheden te hanteren en kinderen met chronische longziekten** en ouders*** te ondersteunen in het omgaan, functioneel integreren van deze aandoeningen in hun leven.</p> <p>Beoogd resultaat:</p> <p>De ondersteuning door de KLV draagt bij aan de kwaliteit van leven van kinderen met astma en die van de ouders. In die zin dat het helpt bij het proces van verwerking en acceptatie van het hebben van een chronische longziekte. Waarbij aandacht is voor alle voorkomende lichamelijke, psychosociale en pedagogische problemen in relatie tot de ontwikkelingsfase en de culturele achtergrond van kind en ouders en bij het hervinden van de autonomie.</p> |
| <p>Kerntaak 2 - Geven van voorlichting en instructie</p> |
| <p>Competentie: De KLV is in staat op gestructureerde wijze voorlichting en instructie te geven aan kinderen met astma en hun ouders.</p> <p>Context:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ de vraag naar gerichte, relevante en eenduidige informatie betreffende de behandeling en de consequenties daarvan; ▪ de behoefte aan deskundige, praktische begeleiding bij het leren omgaan met inhalatieapparatuur; ▪ de behoefte aan deskundige begeleiding bij het leren leven met chronische ziekte die de nodige beperkingen oplegt en de vraag naar gerichte adviezen over medicatie, leefstijl, voeding, sport, school, vermijden van prikkels en saneren. |
| <p>Kerntaak 3 - Verpleegkundige diagnose en interventies vaststellen in complexe zorg</p> |
| <p>Competentie: De KLV stelt samen met de patiënt de hulpvraag, problemen en complicaties vast. Zij herkent problemen en complicaties van astma door goede kennis en gerichte, professionele observatie. Zij maakt hiertoe gebruik van gestandaardiseerde modellen ter observatie en diagnosticering.</p> <p>De KLV is in staat op basis van verzamelde gegevens een verpleegkundige diagnose te stellen.</p> <p>Vervolgens worden door de KLV doelen en interventies vastgesteld en uitgevoerd of gedelegeerd.</p> |

*Bovengenoemde kerntaken en competenties gelden als basis voor de opleiding Kinderlongverpleegkundige

Kerntaak 4 - Coördineren en continueren van zorg

Competentie: De KLV coördineert de zorgverlening aan het kind met astma, zodat aan het kind en de ouders op elkaar afgestemde, multidisciplinaire en op welzijn gerichte zorg wordt verleend.

Beoogd resultaat:

De KLV evalueert (zowel tussentijds als na afloop) de effecten en efficiëntie van de multidisciplinaire zorg aan de hand van het verpleegplan en stelt waar nodig de (planning van) zorg bij.

Kerntaak 5 - Evalueren en verbeteren van de kwaliteit van zorg

Competentie: De KLV kan de kwaliteit van zorg aan kinderen met astma evalueren en optimaliseren door:

- methodisch en systematisch te evalueren
- de zorg te verbeteren door het ontwikkelen van standaarden, checklists en ander ondersteunend materiaal
- materialen ter ondersteuning van zorg te implementeren in de organisatie

Tevens participeert de KLV in beleidsontwikkeling op het gebied van de zorg voor kinderen met astma en zorg binnen de organisatie.

Kerntaak 6 - Deskundigheidsbevordering

Competentie: De KLV investeert in de ontwikkeling van zijn/haar eigen deskundigheid en werkt actief mee aan de bevordering van de deskundigheid van de beroepsgroep.

Ook speelt zij een rol in de professionalisering van het beroep KLV door een actieve opstelling ten aanzien van beroepsmatige ontwikkelingen en publicaties.

*KLV= Kinderlongverpleegkundige

** Chronische longziekten, met de nadruk op astma.

*** Waar ouders staat wordt ook bedoeld verzorgers en indien van toepassing andere gezinsleden.

7. Astmamanagement en -educatie

J.L. Yntema, Q. Jöbsis, A.M. Landstra, A.B. Sprikkelman

Samenvatting

- Goed zelfmanagement vermindert de astmamorbiditeit.
- Richtlijnen voor zelfmanagement dienen duidelijk omschreven en voor iedereen beschikbaar te zijn.
- Om zelfmanagement effectief te maken is astma-educatie nodig.
- Astma-educatie omvat een gestructureerd plan met informatie over astma en de behandeling, een persoonlijk en schriftelijk actieplan en regelmatige controles en feedback.
- Goede communicatie tussen arts en patiënt is de basis voor het opvolgen van alle adviezen.

Wetenschappelijke verantwoording

Voor beschrijving van de toegepaste literatuur zoekstrategie, en voor literatuurreferenties wordt verwezen naar de volledige documenttekst op Pedianet (www.pedianet.nl).

Astmamanagement

Succesvol astmamanagement wordt in de GINA richtlijnen voor astmabehandeling omschreven als:

- bereiken en behouden van symptoomcontrole
- behoud van normale activiteiten en inspanning
- behoud van een zo normaal mogelijke longfunctie
- voorkomen van exacerbaties
- vermijden van schadelijke bijwerkingen van medicatie
- voorkomen van mortaliteit door astma

Om deze doelstellingen te bereiken moet specifiek aandacht gegeven worden aan vijf onderling samenhangende onderdelen van de behandeling:

1. ontwikkeling van communicatie en 'partnerschap' tussen arts en patiënt (of ouders van patiënt)
2. identificatie en reductie van risicofactoren
3. diagnostiek, behandeling en monitoring van astma
4. behandeling van exacerbaties
5. speciale overwegingen: het gelijktijdig bestaan van risicofactoren zoals gastro-oesofageale reflux, bronchopulmonale dysplasie of andere co-morbiditeit (zie betreffende hoofdstukken).

Goede communicatie en partnerschap in de behandeling tussen arts en patiënt zijn de basis waarop de patiënt of de ouders stapsgewijs meer verantwoordelijkheid gaan dragen voor de behandeling. Partnerschap tussen arts en patiënt (of de ouders) is noodzakelijk voor het overdragen van de benodigde kennis en vaardigheden, maar ook voor het vertrouwen dat nodig is voor succesvol zelfmanagement.

Astma-educatie

Educatieprogramma's voor kinderen met astma worden ontwikkeld om de therapietrouw te verbeteren, morbiditeit te verminderen en te komen tot kostenbesparing door minder klinische behandelingen. In de GINA richtlijnen is omschreven waaraan een zelfmanagement educatieprogramma moet voldoen.

In een educatieprogramma moet specifieke informatie gegeven worden over:

- de diagnose
- het verschil in onderhoudsmedicatie en 'zo nodig' medicatie
- het juiste gebruik van inhalatoren
- preventie van symptomen en exacerbaties
- tekenen die wijzen op verslechtering van astma
- monitoring van astmacontrole
- wanneer en hoe hulp gezocht moet worden bij exacerbaties

Bovendien wordt in een persoonlijk en schriftelijk actieplan beschreven wat de patiënt moet doen in geval van een exacerbatie.

In de recente wetenschappelijke literatuur zijn talrijke publicaties te vinden waarin het effect van educatieprogramma's in verschillende settings en van elkaar verschillende patiëntengroepen werden onderzocht. Uitkomstvariabelen zijn medicatiegebruik, symptomen en aantal exacerbaties, bezoeken aan de afdeling Spoedeisende Hulp, of klinische behandelingen. Gezien het feit dat zowel de interventies als de patiëntengroepen in de verschillende studies vaak zeer verschillend zijn is het moeilijk om de effectiviteit van educatieprogramma's te beoordelen. De drie gepubliceerde Cochrane systematische reviews laten zien dat educatieprogramma's voor zelfmanagement in het algemeen effectief zijn voor zowel patiënten met licht-tot-matig als matig-tot-ernstig astma en leiden tot verbetering van longfunctie en inspanningsvermogen, en vermindering van schoolverzuim en het aantal bezoeken aan de afdeling Spoedeisende Hulp. Het effect op het verminderen van het aantal klinische behandelingen is niet eenduidig in de verschillende studies en daarom niet significant. Verder wordt geconcludeerd dat het geven van schriftelijke informatie alleen niet voldoende is voor verbetering van het astmamanagement, maar dat dit altijd vergezeld dient te gaan van een uitgebreid educatieprogramma en regelmatige controles.

De uitvoering

De wijze waarop en door wie de educatie gegeven moet worden is minder essentieel dan de inhoud van het programma. Beschouwing van de meer recente literatuur toont dat verschillende programma's, ongeacht of zij door een arts of door een astmaverpleegkundige werden gegeven, via school of via internet, alle een toename van kennis over astma en betere therapietrouw lieten zien. Een gunstig effect op symptomen en aantal exacerbaties is vooral in populaties die minder goed toegang hebben tot gezondheidszorgvoorzieningen duidelijk aantoonbaar, maar in bredere populaties is dit effect veel kleiner.

Conclusie - Astmamanagement en -educatie

- Goed zelfmanagement vermindert de morbiditeit door astma. Richtlijnen voor zelfmanagement dienen duidelijk omschreven en voor iedereen beschikbaar te zijn.
- Voor effectief zelfmanagement is astma-educatie nodig. Astma-educatie omvat een gestructureerd plan met informatie over astma en de behandeling, een persoonlijk en schriftelijk actieplan en regelmatige controles en feed-back. Goede communicatie tussen arts en patiënt is de basis voor het opvolgen van alle adviezen.

Aanbevelingen - Astmamanagement en -educatie

- Het is wenselijk dat patiënten (of hun ouders) met astma zodanig geschoold worden dat zij zelfmanagement kunnen bedrijven. Richtlijnen voor zelfmanagement dienen duidelijk omschreven en voor iedereen beschikbaar te zijn.
- Patiënten met astma moet de mogelijkheid geboden worden om een astma-educatie programma te volgen dat zowel een gestructureerd plan met informatie over astma en de behandeling omvat, als een persoonlijk en schriftelijk actieplan, regelmatige controles en feed-back.

8. Implementatie van de richtlijnen voor astma bij kinderen

A.B. Sprikkelman, Q. Jöbssis, A.M. Landstra, J.L. Yntema

Samenvatting

- Het implementeren van de richtlijnen “astma bij kinderen” van de SKL is in het verleden nooit op een zorgvuldige, structurele en procesmatige wijze uitgevoerd.
- Er ontstaat kans op divergentie in de behandeling van astma bij kinderen tussen de verschillende echelons, omdat de herziening van richtlijnen van de NHG, de SKL en de Landelijk Transmurale Afspraken niet parallel lopen. Dit heeft het risico van onvoldoende kwaliteit van zorg bij de behandeling van kinderen met astma.
- Een integrale richtlijn- en implementatieontwikkeling van NHG en SKL zou een groot draagvlak creëren, met duidelijke afspraken over behandeling, verwijzing, terugverwijzing, controle en monitoring van kinderen met astma.

De verschillende richtlijnen

Richtlijnontwikkeling staat niet op zichzelf, maar is onderdeel van een kwaliteitscirkel, waarin ook de implementatie en evaluatie een belangrijke rol hebben. Het invoeren van een richtlijn vereist een zorgvuldige implementatie. De implementatie is succesvoller als ze aan bepaalde eisen voldoet en op een gedegen manier wordt ontwikkeld en gepresenteerd. Er dient dus al in een vroeg stadium van de ontwikkeling van richtlijnen rekening gehouden te worden met de implementatie. Voor een effectieve implementatie is het een vereiste dat de doelstellingen van een richtlijn helder geformuleerd zijn en dat de doelstellingen ook in een latere fase getoetst worden. Implementatie van richtlijnen verdient een procesmatige aanpak en dient zowel op het niveau van de behandelaar als de patiënt (en ouders) plaats te vinden. Het niet duidelijk formuleren van doelstellingen in richtlijnen en een niet zorgvuldige procesmatige aanpak van implementatie van een richtlijn leidt tot een verhoogd risico op onvoldoende kennisnemen van de inhoud van de richtlijn, onvoldoende ingebruiknemen/naleven van de richtlijn en daardoor mindere kwaliteit van zorg.

Afhankelijk van de ernst van het astma worden kinderen behandeld door de huisarts, kinderarts of kinderlongarts. Binnen en tussen de echelons zijn afspraken gemaakt ten aanzien van de behandeling van astma bij kinderen. De eerste consensus Astmabehandeling bij kinderen door de kinderlongartsen (Sectie Kinderlongziekten (SKL) van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)) werd bereikt in 1991, de tweede consensus in 1997 en de derde in 2003. Hiernaast ontwikkelden de huisartsen in 1998 de Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)-standaard “Astma bij kinderen”. In oktober 2006 vond er

een herziening van deze NHG-standaard plaats. Bij de consensus door de kinderarts-pulmonologen waren huisartsen betrokken en bij de ontwikkeling van de NHG-standaarden waren kinderarts-pulmonologen betrokken.

Naast deze richtlijnen ontwikkelde een aparte werkgroep van het NHG en de SKL in 1998 de “Landelijk Transmurale Afspraak (LTA): Astma bij kinderen”, een document waarin globale richtlijnen tussen huisartsen en kinder(long)artsen worden weergegeven. Deze LTA sloot aan op de NHG-standaard “Astma bij kinderen”, herziening 1998 en de SKL richtlijn “Astma-behandeling bij kinderen” herziening 1997. Deze LTA diende als raamwerk op basis waarvan op lokaal cq regionaal niveau meer gedetailleerde werkafspraken konden worden gemaakt tussen de verschillende echelons. Op landelijk niveau werden echter geen initiatieven genomen om de NHG en SKL richtlijnen gestructureerd en procesmatig te implementeren. Behoudens dat er op lokaal niveau in enkele regio’s (onder andere Utrecht, Amsterdam, Eindhoven, Maastricht, Arnhem) afspraken werden gemaakt tussen huisartsen en kinder(long)artsen met betrekking tot implementatie van astma-behandeling, vond er verder geen structurele implementatie plaats.

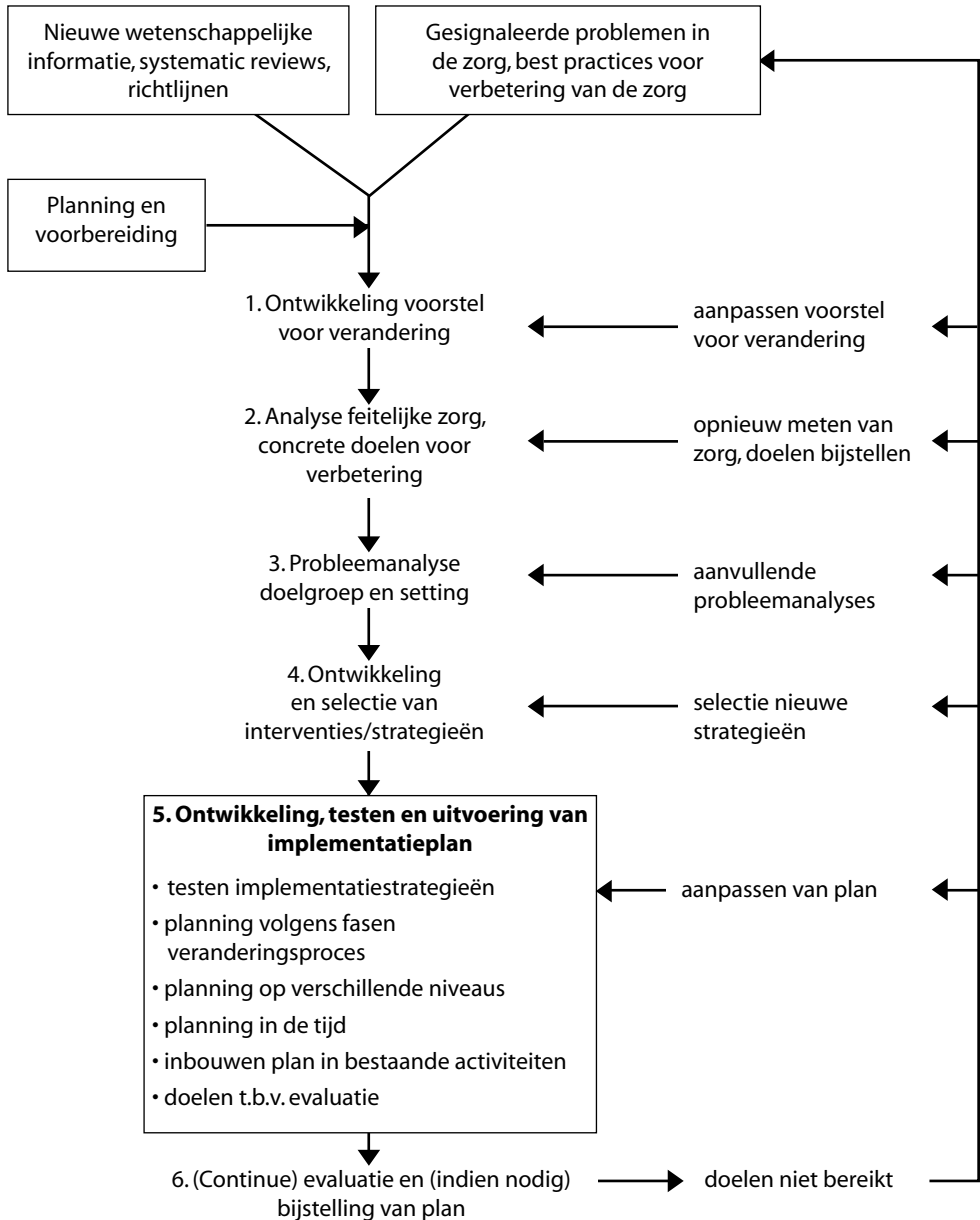
Implementatie

Implementatie is “een procesmatige en planmatige invoering van vernieuwingen en/of verbeteringen (van bewezen waarde) met als doel dat deze een structurele plaats krijgen in het (beroepsmatig) handelen, in het functioneren van organisatie(s) of in de structuur van de gezondheidszorg”. Is eenmaal duidelijk welke vernieuwingen in de patiëntenzorg moeten worden ingevoerd, dan zijn de volgende stappen een analyse van de feitelijke zorg en problemen daarin en van de doelgroep (zowel behandelaar als patiënt/ouders) en de setting waarin de verandering moet plaatsvinden (figuur 1). Op basis van deze analyses worden strategieën en maatregelen gekozen om tot implementatie te komen. Hiervoor moet een implementatieplan worden ontwikkeld, waarin de volgende punten aan de orde moeten komen:

- testen van de geselecteerde strategieën op kleine schaal;
- planning van activiteiten op verschillende niveaus (individueel: behandelaar, patiënt; team: afdeling; organisatie);
- planning van activiteiten in de tijd;
- inbouwen van het plan in bestaande activiteiten voor het verbeteren van de kwaliteit van zorg;
- definiëren van doelen en indicatoren ten behoeve van een (continue) evaluatie.

Het is van belang dat het implementatieplan zoveel mogelijk wordt ingebouwd in bestaande structuren en kanalen voor contact met, scholing van en kwaliteitsverbetering in de doelgroep.

Figuur 1. Implementatie van veranderingen: een model. (uit: Grol R en Wensing M. Implementatie; effectieve verbetering van de patiëntenzorg. 3e herziene druk. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 2006)



Tabel 1. Invoering van verandering op meerdere niveaus (uit: Grol R. en Wensing M. Implementatie; effectieve verbetering van de patiëntenzorg. 3e herziene druk. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 2006).

| Niveau | Methoden, onder andere |
|--------------------------|--|
| Centraal | <ul style="list-style-type: none"> ▪ publicaties in tijdschriften ▪ mailing/internet ▪ ontwikkeling instructiematerialen en invoeringsprogramma's ▪ financiële tegemoetkoming of bonus ▪ infrastructuur, voorzieningen, regelgeving |
| Lokaal/instelling | <ul style="list-style-type: none"> ▪ lokale nascholing ▪ lokale consensus en protocolontwikkeling ▪ gebruik sleutelpersonen/opinieleiders ▪ kwaliteitsprojecten in instellingen |
| Afdeling, team, praktijk | <ul style="list-style-type: none"> ▪ opstellen doelen voor afdeling of praktijk ▪ protocol opstellen, werkafspraken maken ▪ kwaliteitsprojecten opzetten met gegevensverzameling ▪ inschakeling consultants ▪ visitatiemethoden |
| Individu | <ul style="list-style-type: none"> ▪ zelfstudie, cursussen ▪ (zelf)toetsing, feedback ▪ reminders ▪ vaardigheidstraining |

Voorstel voor implementatie van huidige richtlijn

Voorbeelden van deze doelstellingen zouden onder andere kunnen zijn:

1. Medicatie (doel, type, dosering, therapietrouw, inhalatietechniek)
2. Astmacontrole (symptomen, longfunctie, FeNO)

3. Educatie ten aanzien van ziektebeeld, behandeling, effecten medicatie (behandelaar, patiënt, ouder)

Ten tweede zal op bijvoorbeeld één plaats een implementatieplan moeten worden ontwikkeld, uitgevoerd, bijgesteld en geëvalueerd, ten einde de richtlijn adequaat te implementeren. Vervolgens zal een disseminatieplan moeten worden ontwikkeld om de richtlijn landelijk te implementeren. Bovenstaande geeft aan dat het implementeren van een richtlijn middels een onder professionele begeleiding ontwikkeld en uit te voeren implementatieplan een langdurig en kostbaar proces is.

Conclusies - implementatie

- Het implementeren van de richtlijnen “astmabehandeling bij kinderen” is niet eerder structureel en procesmatig uitgevoerd.
- Richtlijnen werden geformuleerd zonder dat in dit proces van richtlijnontwikkeling een implementatietraject werd ontwikkeld.
- Idealiter zou er een integrale richtlijn- en implementatieontwikkeling van NHG en SKL moeten komen, zodat er een groot draagvlak wordt gecreëerd en duidelijke afspraken kunnen worden geformuleerd over onder andere behandeling, verwijzing, terugverwijzing, controle en monitoring van kinderen met astma.
- Implementatie van een richtlijn vergt een zorgvuldige procesmatige aanpak.
- De ontwikkeling van een implementatieplan dient parallel te lopen aan de richtlijnontwikkeling.
- Het niet duidelijk formuleren van doelstellingen in richtlijnen en een niet procesmatige aanpak van implementatie leidt tot een verhoogd risico op onvoldoende kwaliteit van zorg.

Aanbevelingen - implementatie

- In de toekomst dient er een integrale richtlijn- en implementatieontwikkeling van SKL en NHG te komen, zodat er een groot draagvlak wordt gecreëerd en duidelijke afspraken kunnen worden geformuleerd over onder andere behandeling, verwijzing, terugverwijzing, controle en monitoring van kinderen met astma.
- De bij de richtlijnontwikkeling betrokken groepen dienen duidelijke doelstellingen te formuleren. Deze doelstellingen moeten zowel op het niveau van de behandelaar als van de patiënt liggen en duidelijk in de richtlijn worden weergegeven. Tevens dient geformuleerd te worden hoe deze doelstellingen kunnen worden bereikt, geëvalueerd en geïmplementeerd.
- Op kleine schaal (lokaal niveau) zal een implementatie- en disseminatieplan moeten worden ontwikkeld, uitgevoerd en zonodig bijgesteld, teneinde de richtlijn landelijk adequaat te kunnen implementeren.

Affiliaties van de auteurs

- Prof. dr. W.M.C. van Aalderen, Afdeling Kindergeneeskunde, Academisch Medisch Centrum - Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam
- Dr. H.G.M. Arets, Afdeling Kindergeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht - Wilhelmina Kinderziekenhuis
- Dr. W.A.F. Balemans, Afdeling Kindergeneeskunde, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- Dr. A.L.M. Boehmer, Afdeling Kindergeneeskunde, Maastad Ziekenhuis, Rotterdam
- Dr. H.J.L. Brackel, Afdeling Kindergeneeskunde, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- Drs. M.L. Brouwer, Afdeling Kindergeneeskunde, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen
- Mw. T. Dauven, Afdeling kindergeneeskunde, Maaslandziekenhuis Sittard
- Dr. E. Dompeling, Afdeling Kindergeneeskunde, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Prof. dr. E.J. Duiverman, Afdeling Kindergeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen - Beatrix Kinderziekenhuis
- Dr. E.E.M. van Essen-Zandvliet, Astmacentrum Heideheuvel, Hilversum
- Prof. dr. C.K. van der Ent, Afdeling Kindergeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht - Wilhelmina Kinderziekenhuis
- Dr. B. Van Ewijk, Afdeling Kindergeneeskunde, Tergooiziekenhuizen, Hilversum
- Drs. E.J. van der Griend, Nederlands Astma Centrum - Wolfgang Kliniek, Davos
- Drs. J.W.C.M. Heijns, Afdeling Kindergeneeskunde, Maaslandziekenhuis, Sittard
- Dr. J.J.E. Hendriks, Afdeling Kindergeneeskunde, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Dr. C. Hugen, Universitair Longcentrum Dekkerswald, Nijmegen
- Dr. H.M. Janssens, Afdeling Kindergeneeskunde, Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam
- Dr. Q. Jöbssis, Afdeling Kindergeneeskunde, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Prof. dr. J.C. de Jongste, Afdeling Kindergeneeskunde, Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam
- Dr. G.H. Koppelman, Afdeling Kindergeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen - Beatrix Kinderziekenhuis

- Drs. M.C. Kuethe, Afdeling Kindergeneeskunde, Amphia Ziekenhuis, Breda
- Dr. A.M. Landstra, Afdeling Kindergeneeskunde, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem
- Dr. P.J.F.M. Merkus, Afdeling Kindergeneeskunde, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Drs. A.F. Nagelkerke, Afdeling Kindergeneeskunde, VU Ziekenhuis, Amsterdam
- Drs. M. Nuysink, Afdeling Kindergeneeskunde, HAGA Ziekenhuis - Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag
- Dr. M.W.H. Pijnenburg, Afdeling Kindergeneeskunde, Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam
- Drs. B. Rottier, Afdeling Kindergeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen - Beatrix Kinderziekenhuis
- Dr. A.B. Sprikkelman, Afdeling Kindergeneeskunde, Academisch Medisch Centrum - Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam
- Dr. A.A.P.H. Vaessen-Verberne, Afdeling Kindergeneeskunde, Amphia Ziekenhuis, Breda
- Dr. F.G.A. Versteegh, Afdeling Kindergeneeskunde, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda
- Dr. E.J.L.E. Vrijlandt, Afdeling Kindergeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen - Beatrix Kinderziekenhuis
- Drs. J.L. Yntema, Afdeling Kindergeneeskunde, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

Geraadpleegde literatuur

Preventie

1. Koopman LP, Smit HA, Heijnen ML, et al. Respiratory infections in infants: interaction of parental allergy, child care, and siblings - The PIAMA study. *Pediatrics* 2001; 108:943-948.
2. Schonberger HJ, van Schayck CP. Prevention of asthma in genetically predisposed children in primary care - from clinical efficacy to a feasible intervention programme. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1325-1331.
3. Peat JK. Prevention of asthma. *Eur Respir J* 1996; 9: 1545-1555.
5. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, et al. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 188-193.
6. Strachan DP, Wong HJ, Spector GD. Concordance and interrelationship of atopic diseases and markers of allergic sensitization among adult female twins. *J. Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 901-907.
7. Garrett MH, Hooper BM, Hooper MA. Indoor environmental factors associated with house-dust-mite allergen (Der p 1) levels in south-eastern Australian houses. *Allergy* 1998; 53: 1060-1065.
8. Murray AB, Morrison BJ. A reason why measures to avoid mite-induced asthma are more effective in children than in adults. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 88-90.
9. Sporik R, Hill DJ, Thompson PJ, et al. The Melbourne House Dust Mite Study: long-term efficacy of house dust mite reduction strategies. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 451-456.
10. Paul K, Klettke U, Wahn U. The combined influence of immunotherapy and mite allergen reduction on bronchial hyperresponsiveness in mite-sensitive asthmatic children. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 109-113.
11. Carswell F, Oliver J, Weeks J. Do mite avoidance measures affect mite and cat airborne allergens? *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 193-200.
12. Chang JH, Becker A, Ferguson A, et al. Effect of application of benzyl benzoate on house dust mite allergen levels. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 187-190.
13. Weeks J, Oliver J, Bermingham K, et al. A combined approach to reduce mite allergen in the bedroom. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 1179-1183.
14. Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedmann PS. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 347: 15-18.
15. Vervloet D, de Andrade AD, Pascal L, et al. The prevalence of reported asthma is independent of exposure in house dust mite-sensitized children. *Eur Respir J* 1999; 13: 983-987.
16. La S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000; 345: 1392-1397.
17. Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arhad SH. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy* 1996; 51: 89-93.
18. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, et al. Manchester Asthma and Allergy Study: low-allergen environment can be achieved and maintained during pregnancy and in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 252-258.
19. Marks GB. Prevention of asthma during the first 5 years of life: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 53-61.
20. Koopman LP, van Strien RT, Kerkhof M, et al. Placebo-controlled trial of house dust mite-impermeable mattress covers: effect on symptoms in early childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 307-313.
21. Corver K, Kerkhof M, Brussee JE, et al. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: follow-up of the PIAMA-study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 329-336.
22. Klintberg B, Berglund N, Lilja G, et al. Fewer allergic respiratory disorders among farmers' children in a closed birth cohort from Sweden. *Eur Respir J* 2001. 17: 1151-1157.
23. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, et al. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 187-193.
24. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 28-34.
25. Downs SH, Marks GB, Mitakakis TZ, et al. Having lived on a farm and protection against allergic diseases in Australia. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 570-575.
26. Kiiipeläinen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 201-208.
27. Melsom T, Brinch L, Hessen JO, et al. Asthma and indoor environment in Nepal. *Thorax* 2001; 56: 477-481.
28. Von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R, et al. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1230-1234.
29. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001; 358: 1129-1133.
30. Naleway AL. Asthma and atopy in rural children: is farming protective? *Clin Med Res* 2004; 2: 5-12.
31. Liu AH. Something old, something new: indoor endotoxin, allergens, and asthma. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: S65-71.
32. Douwes J, Pearce N, Heederik D. Does environmental endotoxin exposure prevent asthma? *Thorax* 2002; 57: 86-90.
33. Debarry J, Garn H, Hanuszkiewicz A, et al. *Acinetobacter lwoffii* and *Lactococcus lactis* strains isolated from farm cowsheds possess strong allergy-protective properties. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1514-1521.
34. Perkin MR, Strachan DP. Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1374-1381.

35. Ege MJ, Frei R, Bieli C, et al. Not all farming environments protect against the development of asthma and wheeze in children. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1140-1147.
36. Alfven T, Braun-Fahrländer C, Brunekreef B, et al. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle - the PARSIFAL study. *Allergy* 2006; 61: 414-421.
37. Leynaert B, Guilloud-Bataille M, Soussan D, et al. Association between farm exposure and atopy, according to the CD14 C-159T polymorphism. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 658-665.
38. Eder W, Klimecki W, Yu L, et al. Association between exposure to farming, allergies and genetic variation in CARD4/NOD1. *Allergy* 2006; 61: 1117-1124.
39. Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, et al. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 509-515.
40. Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Burney P. Childhood environment and adult atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 415-420.
41. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, et al. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 611-617.
42. Arlian LG, Neal JS, Morgan MS, et al. Distribution and removal of cat, dog and mite allergens on smooth surfaces in homes with and without pets. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 296-302.
43. Wickman M, Egmar A, Emenius G, et al. Fel d 1 and Can f 1 in settled dust and airborne Fel d 1 in allergen avoidance day-care centres for atopic children in relation to number of pet-owners, ventilation and general cleaning. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 626-632.
44. Partti-Pellinen K, Marttila O, Makinen-Kiljunen S, Haahtela T. Occurrence of dog, cat, and mite allergens in public transport vehicles. *Allergy* 2000; 55: 65-68.
45. Moira CY, Ferguson A, Dimich-Ward H, et al. Effectiveness of and compliance to intervention measures in reducing house dust and cat allergen levels. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 52-58.
46. Eggleston PA. Methods and effectiveness of indoor environmental control. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 44-47.
47. Liccardi G, Cazzola M, D'Amato M, D'Amato G. Pets and cockroaches: two increasing causes of respiratory allergy in indoor environments. Characteristics of airways sensitization and prevention strategies. *Respir Med* 2000; 94: 1109-1118.
48. Oddy WH. Breastfeeding and asthma in children: findings from a West Australian study. *Breastfeed Rev* 2000; 8: 5-11.
49. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; 56: 192-197.
50. Infante-Rivard C, Amre D, Gauthrin D, Malo JL. Family size, day-care attendance, and breastfeeding in relation to the incidence of childhood asthma. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 653-658.
51. Haby MM, Peat JK, Marks GB, et al. Asthma in preschool children: prevalence and risk factors. *Thorax* 2001; 56: 589-595.
52. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995; 34: 1065-1069.
53. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001; 139: 261-266.
54. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 520-527.
55. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002; 360: 901-907.
56. Von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, et al. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 1994; 308: 692-695.
57. Strachan DP, Taylor EM, Carpenter RG. Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence. *Arch Dis Child* 1996; 74: 422-426.
58. Goldberg S, Israeli E, Schwartz S, et al. Asthma prevalence, family size, and birth order. *Chest* 2007; 131: 1747-1752.
59. Strachan DP, Harkins LS, Golding J. Sibship size and self-reported inhalant allergy among adult women. ALSPAC Study Team. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 151-155.
60. Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P. The association of family size with atopy and atopic disease. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 240-245.
61. Rona RJ, Duran-Tauleria E, Chinn S. Family size, atopic disorders in parents, asthma in children, and ethnicity. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 454-460.
62. Bodner C, Godden D, Seaton A. Family size, childhood infections and atopic diseases. The Aberdeen WHEASE Group. *Thorax* 1998; 53: 28-32.
63. Ponsonby AL, Couper D, Dwyer T, et al. Relationship between early life respiratory illness, family size over time, and the development of asthma and hay fever: a seven year follow-up study. *Thorax* 1999; 54: 665-669.
64. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, et al. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343: 538-543.
65. Mc Keever TM, Lewis SA, Smith C, et al. Siblings, multiple births, and the incidence of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands general practice research database. *Thorax* 2001; 56: 75-76.
66. Karmaus W, Botezan C. Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 209-217.
67. Karmaus W, Arshad H, Mattes J. Does the sibling effect have its origin in utero? Investigating birth order, cord blood immunoglobulin E concentration, and allergic sensitization at age 4 years. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 909-915.
68. Nafstad P, Hagen JA, Oie L, et al. Day care centers and respiratory health. *Pediatrics* 1999; 103: 753-758.
69. Kramer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999; 353: 450-454.
70. Nystad W, Skrandal A, Magnus P. Day care attendance, recurrent respiratory tract infections and asthma. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 882-887.
71. Pekanan J, Remes S, Kajosaari M, et al. Infections in early childhood and risk of atopic disease. *Acta Paediatr* 1999; 88: 710-714.

72. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076-1079.
73. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1019-1021.
74. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 192-198.
75. Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 184-191.
76. Abrahamsson TR, Jakobson T, Bottcher MF, et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1174-1180.
77. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, et al. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 43-50.
78. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347: 17992-17996.
79. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Cell mediated immunity after measles in Guinea-Bissau: historical cohort study. *BMJ* 1996; 313: 969-974.
80. Lewis SA, Britton JR. Measles infection, measles vaccination and the effect of birth order in the aetiology of hay fever. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1493-1500.
81. Bodner C, Anderson WJ, Reid TS, Godden DJ. Childhood exposure to infection and risk of adult onset wheeze and atopy. *Thorax* 2000; 55: 383-387.
82. Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 1998; 53: 927-932.
83. Paunio M, Heinonen OP, Virtanen M, et al. Measles history and atopic diseases: a population-based cross-sectional study. *JAMA* 2000; 283: 343-346.
84. Kemp T, Pearce N, Fitzharris P, et al. Is infant immunization a risk factor for childhood asthma or allergy? *Epidemiology* 1997; 8: 678-680.
85. Nilsson L, Kjellman NI, Bjorksten B. A randomized controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 734-738.
86. Nilsson L, Kjellman NI, Storsaeter J, et al. Lack of association between pertussis vaccination and symptoms of asthma and allergy. *JAMA* 1996; 285: 760.
87. Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB, et al. Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 644-650.
88. Odent MR, Culpin EE, Kimmel T. Pertussis vaccination and asthma: is there a link? *JAMA* 1994; 272: 592-593.
89. Henderson J, North K, Griffiths M, et al. Pertussis vaccination and wheezing illnesses in young children: prospective cohort study. The Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Team. *BMJ* 1999; 318: 1173-1176.
90. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 897-909 (quiz 910).
91. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006; 91: 334-339.
92. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 661-666.
93. Stenius-Aarnalia B, Poussa T, Kvarnstrom J, et al. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000; 320: 827-832.
94. Hakala K, Stenius-Aarnalia B, Sovijarvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest* 2000 118: 1315-1321.
95. Aaron SD, Fergusson D, Dent R, et al. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004; 125: 2046-2052.
96. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985-1997.
97. Bisgaard H, Hermansen MN, Lohland L, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354: 1998-2005.
98. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheeze INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006; 368: 754-762.
99. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-256.
100. Novembre E, Galli E, Landi F, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 851-857.
101. Trasande L, Thurston GD. The role of air pollution in asthma and other pediatric morbidities. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 689-699.
102. Sun HL, Chou MC, Lue KH. The relationship of air pollution to ED visits for asthma differ between children and adults. *Am J Emerg Med* 2006; 24: 709-713.
103. Brauer M, Hoek G, Smit HA, et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J* 2007; 29: 879-888.
104. Schildcrout JS, Sheppard L, Lumley T, et al. Ambient air pollution and asthma exacerbations in children: an eight-city analysis. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 505-517.
105. Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, et al. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 307-313.
106. Chan-Yeung M, Fergusson A, Watson W, et al. The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 49-55.
107. Van Schayck OC, Maas T, Kaper J, et al. Is there any role for allergen avoidance in the primary prevention of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1323-1328.

108. Kjellman NI, Croner S. Cord blood IgE determination for allergy prediction - a follow-up to seven years of age in 1,651 children. *Ann Allergy* 1984; 53: 167-171.
109. Nickel R, Kulig M, Forster J, et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 613-617.
110. Wahn U, Bergmann RL, Nickel R. Early life markers of atopy and asthma. *Clin Exp Allergy* 198; 28: 20-21, discussion 32-36.
111. Wahn U, von Mutius E. Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 567-574.
112. Wahn U, von Mutius E. Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 567-574.
113. Warner JO. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 929-937.
114. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.
115. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-545.
116. Kuehr J, Frischer T, Meinert R, et al. Mite allergen exposure is a risk for the incidence of specific sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 44-52.
117. Van Strien RT, Verhoeff AP, van Wijnen JH, Brunekreef B. [House dust mite allergens and COPD in children; a case-control study]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 398-402.
118. Wahn U, Lau S, Bergmann R, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 763-769.
119. Sporik R, Squillace SP, Ingram JM, et al. Mite, cat, and cockroach exposure, allergen sensitisation, and asthma in children: a case-control study of three schools. *Thorax* 1999; 54: 675-680.
120. Platts-Mills TA, Vaughan JW, Blumenthal K, et al. Decreased prevalence of asthma among children with high exposure to cat allergen: relevance of the modified Th2 response. *Mediators Inflamm* 2001; 10: 288-291.
121. Custovic A, Simpson A, Pahl H, et al. Distribution, aerodynamic characteristics, and removal of the major cat allergen Fel d 1 in British homes. *Thorax* 1998; 53: 33-38.
122. Platts-Mills TA, Vaughan JW, Carter MC, Woodfolk JA. The role of intervention in established allergy: avoidance of indoor allergens in the treatment of chronic allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 787-804.
123. Van der Heide S, Kaufman HF, Dubois AE, de Monchy JG. Allergen reduction measures in houses of allergic asthmatic patients: effects of air-cleaners and allergen-impermeable mattress covers. *Eur Respir J* 1997; 10: 1217-1223.
124. De Blay F, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne cat allergen (Fel d 1). Environmental control with the cat in situ. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1334-1339.
125. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1068-1080.
126. Eggleston PA, Butz A, Rand C, et al. Home environmental intervention in inner-city asthma: a randomized controlled clinical trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 518-524.
127. Williams SG, Brown CM, Falter KH, et al. Does a multifaceted environmental intervention alter the impact of asthma on inner-city children? *J Natl Med Assoc* 2006; 98: 249-260.
128. Nishioka K, Yasueda H, Saito H. Preventive effect of bedding encasement with microfibre fibers on mite sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 28-32.
129. Halcken S, Host A, Niklasson U, et al. Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 169-176.
130. Gotzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD001187.
131. Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002989.
132. Langley SJ, Goldthorpe S, Craven M, et al. Exposure and sensitization to indoor allergens: association with lung function, bronchial reactivity, and exhaled nitric oxide measures in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 362-368.
133. Melen E, Wickman M, Nordvall SL, et al. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children. *Allergy* 2001; 56: 646-652.
134. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368: 763-770.
135. Brussee JE, Smit HA, van Strien RT, et al. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 946-952.
136. Lowe LA, Woodcock A, Murray CS, et al. Lung function at age 3 years: effect of pet ownership and exposure to indoor allergens. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 996-1001.
137. Hofhuis W, Merkus PJ, de Jongste JC. [Negative effects of passive smoking on the (unborn) child]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 356-359.
138. Chilmontczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN, et al. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N Engl J Med* 1993; 328: 1665-1669.
139. Cunningham J, O'Connor GT, Dockery DW, Speizer FE. Environmental tobacco smoke, wheezing, and asthma in children in 12 communities. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 218-224.
140. Brand PL, Duiverman EJ. [Coughing and wheezing children: improvement after parents stop smoking]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 825-827.
141. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 5. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax* 198; 53: 117-123.
142. Ronchetti R, Bonci E, Cutrera R, et al. Enhanced allergic sensitisation related to parental smoking. *Arch Dis Child* 1992; 67: 496-500.

143. Cook DG, Strachan DP. Parental smoking, bronchial reactivity and peak flow variability in children. *Thorax* 1998; 53: 295-301.
144. Reijonen TM, Korppi M. One-year follow-up of young children hospitalized for wheezing: the influence of early anti-inflammatory therapy and risk factors for subsequent wheezing and asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 113-119.
145. Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjanen A, Korhonen M, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics* 2000; 106: 1406-1412.
146. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88: 373-381.
147. Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1252-1257.
148. Simons FE. Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 703-706.
149. Simons FE. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETAC Study Group. *Early Treatment of the Atopic Child. J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 433-440.
150. Holt PG, Sly PD. Prevention of adult asthma by early intervention during childhood: potential value of new generation immunomodulatory drugs. *Thorax* 2000; 55: 700-703.
151. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 274-280.
152. Butland BK, Strachan DP, Anderson HR. Fresh fruit intake and asthma symptoms in young British adults: confounding or effect modification by smoking? *Eur Respir J* 1999; 13: 744-750.
153. Hu G, Cassano PA. Antioxidant nutrients and pulmonary function: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Epidemiol* 2000; 151: 975-981.
154. Butland BK, Fehily AM, Elwood PC. Diet, lung function, and lung function decline in a cohort of 2512 middle aged men. *Thorax* 2000; 55: 102-108.
155. Tabak C, Smit HA, Heederik D, et al. Diet and chronic obstructive pulmonary disease: independent beneficial effects of fruits, whole grains, and alcohol (the MORGEN study). *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 747-755.
156. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 401-405.
157. Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 881-891.
158. Nelson HS. Allergen immunotherapy: where is it now? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 769-779.
159. Nelson HS. Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 872-880.
160. Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1021-1035.
161. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD001936.
162. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006; 61: 1162-1172.
163. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000; 22: 329-341.
164. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60: 4-12.
165. Stockert K, Schneider B, Porenta G, et al. Laser acupuncture and probiotics in school age children with asthma: a randomized, placebo-controlled pilot study of therapy guided by principles of Traditional Chinese Medicine. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 160-166.
166. Folster-Holst R, Muller F, et al. Prospective, randomized controlled trial on *Lactobacillus rhamnosus* in infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1256-1261.
167. Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 899-906.
168. Viljanen M, Savilahti E, Haahela T, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005; 60: 494-500.
169. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 389-395.
170. Tamura M, Shikina T, Morihana T, et al. Effects of probiotics on allergic rhinitis induced by Japanese cedar pollen: randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 143: 75-82.
171. Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N, et al. Effect of probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 [corrected] in relieving clinical symptoms and modulating plasma cytokine levels of Japanese cedar pollinosis during the pollen season. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 89-93.
172. Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N, et al. Probiotics in the treatment of Japanese cedar pollinosis: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 1425-1435.
173. Peng GC, Hsu CH. The efficacy and safety of heat-killed *Lactobacillus paracasei* for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house-dust mite. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 433-438.
174. Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, Tosca MA. *Bacillus clausii* effects in children with allergic rhinitis. *Allergy* 2005; 60: 702-703.
175. Wang MF, Lin HC, Wang YY, Hsu CH. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 152-158.
176. Colland VT. Learning to cope with asthma: a behavioural self-management program for children. *Patient Educ Couns* 1993; 22: 141-152.
177. Gebert N, Hummelink R, Konning J, et al. Efficacy of a self-management program for childhood asthma - a prospective controlled study. *Patient Educ Couns* 1998; 35: 213-220.

178. Benckhuijsen J, van den Bos JW, van Velzen E, et al. Differences in the effect of allergen avoidance on bronchial hyperresponsiveness as measured by methacholine, adenosine 5'-monophosphate, and exercise in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 147-153.
179. Van Velzen E, van den Bos JW, Benckhuijsen JA, et al. Effect of allergen avoidance at high altitude on direct and indirect bronchial hyperresponsiveness and markers of inflammation in children with allergic asthma. *Thorax* 1996; 51: 582-584.
180. Piacentini GL, Vicentini L, Mazzi P, et al. Mite-antigen avoidance can reduce bronchial epithelial shedding in allergic asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 561-567.

Diagnostiek

1. Duiverman EJ, Jöbsis Q, van Essen-Zandvliet EE, et al. [Guideline 'Treating asthma in children' for paediatric pulmonologists (2nd revised edition). I. Diagnosis and prevention]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 1905-1908.
2. Clancy K. British guidelines on the management of asthma. *Thorax* 2004; 59: 81-82.
3. Kroegel C. [Global Initiative for Asthma Management and Prevention - GINA 2006]. *Pneumologie* 2007; 61: 295-304.
4. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1253-1258.
5. Bindels P, van der Wouden J, Ponsioen B, et al. NHG standaard astma bij kinderen. *Huisarts Wet* 2006; 49: 557-572.
6. Eder W, Ege MJ, von Mutius ME. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355: 2226-2235.
7. Van Schayck CP, Smit HA. The prevalence of asthma in children: a reversing trend. *Eur Respir J* 2005; 26: 647-650.
8. Becker A, Lemiere C, Berube D, et al. Summary of recommendations from the Canadian Asthma Consensus guidelines, 2003. *CMAJ* 2005; 173: S3-11.
9. Van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, et al. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 2107-2113.
10. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Heart Lung and Blood Institute. In press 2007.
11. Pedersen OF, Brackel HJ, Bogaard JM, Kerrebijn KF. Wave-speed-determined flow limitation at peak flow in normal and asthmatic subjects. *J Appl Physiol* 1997; 83: 1721-1732.
12. Ulrik CS, Postma DS, Backer V. Recognition of asthma in adolescents and young adults: which objective measure is best? *J Asthma* 2005; 42: 549-554.
13. Brand PL, Roorda RJ. Usefulness of monitoring lung function in asthma. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1021-1025.
14. Slieker MG, van der Ent CK. The diagnostic and screening capacities of peak expiratory flow measurements in the assessment of airway obstruction and bronchodilator response in children with asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 59: 155-159.
15. Ferguson AC. Persisting airway obstruction in asymptomatic children with asthma with normal peak expiratory flow rates. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 19-22.
16. Batenburg de Jong JA, Brouwer AF, Roorda RJ, Brand PL. Normal lung function in children with mild to moderate persistent asthma well controlled by inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 280-282.
17. Merkus PJ, van Pelt W, van Houwelingen JC, et al. Inhaled corticosteroids and growth of airway function in asthmatic children. *Eur Respir J* 2004; 23: 861-868.
18. Dundas J, McKenzie S. Spirometry in the diagnosis of asthma in children. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 28-33.
19. Tantisiria KG, Fuhlbrigge AL, Tonascia J, et al. Bronchodilation and bronchoconstriction: predictors of future lung function in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1264-1271.
20. Lall CA, Cheng N, Hernandez P, et al. Airway resistance variability and response to bronchodilator in children with asthma. *Eur Respir J* 2007; 30: 260-268.
21. Waalkens HJ, Merkus PJ, van Essen-Zandvliet EE, et al. Assessment of bronchodilator response in children with asthma. Dutch CNSLD Study Group. *Eur Respir J* 1993; 6: 645-651.
22. Bush A, Pohunek P. Brush biopsy and mucosal biopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: S18-S22.
23. Cai Y, Carty K, Henry RL, Gibson PG. Persistence of sputum eosinophilia in children with controlled asthma when compared with healthy children. *Eur Respir J* 1998; 11: 848-853.
24. Pin I, Radford S, Olendowicz R, et al. Airway inflammation in symptomatic and asymptomatic children with methacholine hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1993; 6: 1249-1256.
25. Covar RA, Spahn JD, Martin RJ, et al. Safety and application of induced sputum analysis in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 575-582.
26. Piacentini GL, Bodini A, Costella S, et al. Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J* 1999; 13: 1386-1390.
27. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912-930.
28. Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, Israel E. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma: online versus offline techniques and effect of flow rate. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1597-1601.
29. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest* 2003; 123: 751-756.
30. Lex C, Ferreira F, Zacharasiewicz A, et al. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive values of noninvasive tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1286-1291.
31. Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, Turpeinen M. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax* 2003; 58: 494-499.
32. Mattes J, Storm van 's Gravezande K, Reining U, et al. NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependent childhood asthma. *Eur Respir J* 1999; 13: 1391-1395.
33. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 473-478.

34. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, de Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006; 61: 817-827.
35. Rosias PP, Dompeling E, Dentener MA, et al. Childhood asthma: exhaled markers of airway inflammation, asthma control score, and lung function tests. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 107-114.
36. Spergel JM, Fogg MI, Bokszczanin-Knosala A. Correlation of exhaled nitric oxide, spirometry and asthma symptoms. *J Asthma* 2005; 42: 879-883.
37. Strunck RC, Szeffler SJ, Philips BR, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 883-892.
38. Bremner PR, de Klerk NH, Ryan GF, et al. Respiratory symptoms and lung function in aborigines from tropical Western Australia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1724-1729.
39. Carranza R, Jr., Edwards L, Lincourt W, et al. The relationship between health-related quality of life, lung function and daily symptoms in patients with persistent asthma. *Respir Med* 2004; 98: 1157-1165.
40. Sacco O, Sale R, Silvestri M, et al. Total and allergen-specific IgE levels in serum reflect blood eosinophilia and fractional exhaled nitric oxide concentrations but not pulmonary functions in allergic asthmatic children sensitized to house dust mites. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 475-481.
41. Siltanen M, Savilahti E, Pohjavuori M, Kajosaari M. Respiratory symptoms and lung function in relation to atopy in children born preterm. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 43-49.
42. Straub DA, Ehmann R, Hall GL, et al. Correlation of nitrites in breath condensates and lung function in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 20-25.

Behandeling

1. Duiverman EJ. [Guideline 'Treating asthma in children' for pediatric pulmonologists (2nd revised edition). II. Medical treatment]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 2501.
2. Bindels PJE, van der Wouden JC, Ponsioen BP, et al. NHG-standaard Astma bij kinderen. *Huisarts Wet* 2006; 39: 557-572.
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2006.
4. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma, A national clinical guideline; 2005.
5. National Heart LaBl. National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma; 2007.
6. Bisgaard H, Hermansen MN, Lohland L, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354: 1998-2005.
7. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985-1997.
8. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term Effects of Budesonide or Nedocromil in Children with Asthma. *N Engl J Med* 2008; 343: 1054-1063.
9. Sorkness CA, Lemanske RF, Jr., Mauger DT, et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 64-72.
10. Adams AP, Jones PW. The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2006; 100: 1297-1306.
11. Abdullah AK, Khan S. Evidence-based selection of inhaled corticosteroid for treatment of chronic asthma. *J Asthma* 2007; 44: 1-12.
12. Fält A, Bengtsson T, Kennedy BM, et al. Exposure of infants to budesonide through breast milk of asthmatic mothers. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 798-802.
13. Pederson S. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children: an update of long-term trials. *Drug Saf* 2006; 29: 599-612.
14. Allen DB. Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism, and adrenal function. *Adv Pediatr* 2006; 53: 101-110.
15. Visser MJ, van der Veer E, Postma DS, et al. Side-effects of fluticasone in asthmatic children: no effects after dose reduction. *Eur Respir J* 2004; 24: 420-425.
16. Martonen TB. Mathematical model for the selective deposition of inhaled pharmaceuticals. *J Pharm Sci* 1993; 82: 1191-1199.
17. Martonen TB, Katz I. Deposition patterns of polydisperse aerosols within human lungs. *J Aerosol Med* 1993; 6: 251-274.
18. Devadason SG, Huang T, Turner SW, et al. Distribution of ^{99m}Tc-labelled Qvar delivered using an Autohaler™ device in children. *Eur Respir J* 2003; 21: 1007-1011.
19. Leach CL, Davison PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaled compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* 1998; 12: 1346-1353.
20. Roller CM, Zhang G, Troedson RG, et al. Spacer inhalation technique and deposition of extrafine aerosol in asthmatic children. *Eur Respir J* 2007; 29: 299-306.
21. Busse WW, Brazinsky S, Jacobson K, et al. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1215-1222.
22. Pedersen S, Warner J, Wahn U, et al. Growth, systemic safety, and efficacy during 1 year of asthma treatment with different beclomethasone dipropionate formulations: an open-label, randomized comparison of extrafine and conventional aerosols in children. *Pediatrics* 2002; 109: e92.
23. Szeffler SJ, Warner J, Staab D, et al. Switching from conventional to extrafine aerosol beclomethasone dipropionate therapy in children: a 6-month, open-label, randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 45-50.
24. Pedersen S, Garcia Garcia ML, Manjra A, et al. A comparative study of inhaled ciclesonide 160 microg/day and fluticasone propionate 176 microg/day in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2006; 31: 954-961.
25. Von Berg A, Engelstatter R, Minic P, et al. Comparison of the efficacy and safety of ciclesonide 160 microg once daily vs. budesonide 400 microg once daily in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 391-400.

26. Van Aalderen WM, Price D, De Baets FM, Price J. Beclomethasone dipropionate extrafine aerosol versus fluticasone propionate in children with asthma. *Respir Med* 2007; 101: 1585-1593.
27. Goldin JG, Tashkin DP, Kleerup EC, et al. Comparative effects of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate inhalation on small airways: assessment with functional helical thin-section computed tomography. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S258-267.
28. Horiguchi T, Hayashi N, Ohira D, et al. Usefulness of HFA-BDP for adult patients with bronchial asthma: randomized crossover study with fluticasone. *J Asthma* 2006; 43: 509-512.
29. Molimard M, Martinat Y, Rogeaux Y, et al. Improvement of asthma control with beclomethasone extrafine aerosol compared to fluticasone and budesonide. *Respir Med* 2005; 99: 770-778.
30. Thongngarm T, Silkoff PE, Kossack WS, Nelson HS. Hydrofluoroalkane-134A beclomethasone or chlorofluorocarbon fluticasone: effect on small airways in poorly controlled asthma. *J Asthma* 2005; 42: 257-263.
31. Hoekx JC, Hedlin G, Pedersen W, et al. Fluticasone propionate compared with budesonide: a double-blind trial in asthmatic children using powder devices at a dosage of 400 microg x day(-1). *Eur Respir J* 1996; 9: 2263-2272.
32. Jackson LD, Polygenis D, McIvor RA, Worthington I. Comparative efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Can J Clin Pharmacol* 1999; 6: 26-37.
33. Jonasson G, Carlsen KH, Blomqvist P. Clinical efficacy of low-dose inhaled budesonide once or twice daily in children with mild asthma not previously treated with steroids. *Eur Respir J* 1998; 12: 1099-1104.
34. Pedersen S. Clinical efficacy and safety of budesonide Turbuhaler as compared to MDIs in children. *J Aerosol Med* 1994; 7: S67-71.
35. Morice A, Das S, Ellis S. Efficacy and tolerability of budesonide Clickhaler and Turbuhaler in adult asthma. *J Asthma* 2005; 42: 697-703.
36. Lipworth BJ, Sims EJ, Das SK, Morice AH, O'Connor BJ. Bronchoprotection with formoterol via dry powder and metered-dose inhalers in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 283-290.
37. Newhouse MT, Nantel NP, Chambers CB, et al. Clickhaler (a novel dry powder inhaler) provides similar bronchodilation to pressurized metered-dose inhaler, even at low flow rates. *Chest* 1999; 115: 952-956.
38. Dubakiene R, Nargela R, Sakalauskas R, et al. Clinically equivalent bronchodilatation achieved with formoterol delivered via Easyhaler and Aerolizer. *Respiration* 2006; 73: 441-448.
39. Schweisfurth H, Malinen A, Koskela T, et al. Comparison of two budesonide powder inhalers, Easyhaler and Turbuhaler, in steroid-naive asthmatic patients. *Respir Med* 2002; 96: 599-606.
40. Newman SP, Pitcairn GR, Adkin DA, et al. Comparison of beclomethasone dipropionate delivery by easyhaler dry powder inhaler and pMDI plus large volume spacer. *J Aerosol Med* 2001; 14: 217-225.
41. Hirst PH, Bacon RE, Pitcairn GR, et al. A comparison of the lung deposition of budesonide from Easyhaler, Turbuhaler and pMDI plus spacer in asthmatic patients. *Respir Med* 2001; 95: 720-727.
42. Jager L, Laurikainen K, Leinonen M, Silvasti M. Beclomethasone dipropionate Easyhaler is as effective as budesonide Turbuhaler in the control of asthma and is preferred by patients. German Study Group. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 368-372.
43. Vanto T, Hamalainen KM, Vahteristo M, et al. Comparison of two budesonide dry powder inhalers in the treatment of asthma in children. *J Aerosol Med* 2004; 17: 15-24.
44. Bisgaard H, Klug B, Sumbly BS, Burnell PK. Fine particle mass from the Diskus inhaler and Turbuhaler inhaler in children with asthma. *Eur Respir J* 1998; 11: 1111-1115.
45. Von Berg A, Kremer HJ, Ellers-Lenz B, et al. Peak inspiratory flow rates generated through the Novolizer and the Turbuhaler dry powder inhaler devices by children with stable asthma. *J Aerosol Med* 2007; 20: 50-58.
46. Kamin WE, Genz T, Roeder S, et al. Mass output and particle size distribution of glucocorticosteroids emitted from different inhalation devices depending on various inspiratory parameters. *J Aerosol Med* 2002; 15: 65-73.
47. Williams J, Richards KA. Ease of handling and clinical efficacy of fluticasone propionate Accuhaler/Diskus inhaler compared with the Turbuhaler inhaler in paediatric patients. UK Study Group. *Br J Clin Pract* 1997; 51: 147-153.
48. Agertoft L, Pedersen S. A randomized, double-blind dose reduction study to compare the minimal effective dose of budesonide Turbuhaler and fluticasone propionate Diskhaler. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 773-780.
49. Galant SP, van Bavel J, Finn A, et al. Diskus and diskhaler: efficacy and safety of fluticasone propionate via two dry powder inhalers in subjects with mild-to-moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 273-280.
50. Peden DB, Berger WE, Noonan MJ, et al. Inhaled fluticasone propionate delivered by means of two different multidose powder inhalers is effective and safe in a large pediatric population with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 32-38.
51. Magnussen H. Novolizer: how does it fit into inhalation therapy? *Curr Med Res Opin* 2005; 21: S39-46; discussion S47.
52. Fenton C, Keating GM, Plosker GL. Novolizer: a multidose dry powder inhaler. *Drugs* 2003; 63: 2437-2445; discussion 2447-2448.
53. Brand PL. Key issues in inhalation therapy in children. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: S27-32.
54. Chuchalin AG, Kremer HJ, Metzner P, et al. Clinical equivalence trial on budesonide delivered either by the Novolizer multidose dry powder inhaler or the Turbuhaler in asthmatic patients. *Respiration* 2002; 69: 502-508.
55. Otto-Knapp R, Conrad F, Hosch S, et al. Efficacy and safety of formoterol delivered through the Novolizer((R)), a novel dry powder inhaler (DPI) compared with a standard DPI in patients with moderate to severe asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 47-52 (e-pub Dec. 14. 2006).
56. Van der Palen J, Klein JJ, van Haerwaarden CL, et al. Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur Respir J* 1999; 14: 1034-1037.
57. ADMIT. http://www.admit-online.info/wms/admit_public/inhalation/overdevices/novo_feat_info?PHPSESSID=160f074ee455aa6e, ADMIT. <http://www.admit-online.info/>
58. Warren S, Taylor G, Smith J, et al. Gamma scintigraphic evaluation of a novel budesonide dry powder inhaler using a validated radiolabeling technique. *J Aerosol Med* 2002; 15: 15-25.
59. Rocklebank D, Wright J, Cates C. Systematic review of clinical effectiveness of pressurized metered dose inhalers versus other hand held devices for delivering corticosteroids in asthma. *BMJ* 2001; 323: 896-900.
60. Amirav I, Tiosano T, Chamny S, et al. Comparison of efficiency and preference of metal and plastic spacers in preschool children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 249-252.

61. Janssens HM, Krijgsman A, Verbraak TF, et al. Determining factors of aerosol deposition for four pMDI-spacer combinations in an infant upper airway model. *J Aerosol Med* 2004; 17: 51-61.
62. Esposito-Festen J, Ates B, van Vliet F, et al. Aerosol delivery to young children by pMDI-spacer: is facemask design important? *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 348-353.
63. Esposito-Festen JE, Ates B, van Vliet FJ, et al. Effect of a facemask leak on aerosol delivery from a pMDI-spacer system. *J Aerosol Med* 2004; 17: 1-6.
64. Janssens HM, van der Wiel EC, Verbraak AF, et al. Aerosol therapy and the fighting toddler: is administration during sleep an alternative? *J Aerosol Med* 2003; 16: 394-500.
65. Esposito-Festen J, Usselstijn H, Hop W, et al. Aerosol therapy by pressured metered-dose inhaler-spacer in sleeping young children: to or not to do? *Chest* 2006; 130: 487-492.
66. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD000052.
67. Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 391-398.
68. Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, et al. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD005533.
69. Gibson PG, Powell H, Ducharme F. Long-acting beta²-agonists as an inhaled corticosteroid-sparing agent for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD005076.
70. Verberne AA, Frost C, Duiverman EJ, et al. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. The Dutch Asthma Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 213-219.
71. Sorkness CA, Lemanske RF, Jr., Mauger DT, et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 64-72.
72. Bisgaard H, Szeffler S. Long-acting beta2 agonists and paediatric asthma. *Lancet* 2006; 367: 286-288.
73. From the AAP Section on Allergy and Immunology and the AAP Priority Drugs and Pediatric Labeling Education Project. FDA adds black box warning to long-acting beta agonists. *AAP News* 2006; 27: 27.
74. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006; 144: 904-912.
75. Sekhsaria S, Alam M, Sait T, Set al. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in combination with a long-acting beta²-agonist in asthmatic children under age 5. *J Asthma* 2004; 41: 575-582.
76. Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, et al. Oral Mometasone, Inhaled Beclomethasone, and Placebo for Chronic Asthma: A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 487-495.
77. Kemeny ME, Rosenwasser LJ, Panettieri RA, et al. Placebo response in asthma: A robust and objective phenomenon. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1375-1381.
78. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. *Pediatric Montelukast Study Group. JAMA* 1998; 279: 1181-1186.
79. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108: e48.
80. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 315-322.
81. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, et al. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics* 2005; 116: 360-369.
82. Ostrom NK, Decotiiis BA, Lincourt WR, et al. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. *J Pediatr* 2005; 147: 213-220.
83. Peroni D, Bodini A, Miraglia Del Giudice M, et al. Effect of budesonide and montelukast in asthmatic children exposed to relevant allergens. *Allergy* 2005; 60: 206-210.
84. Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 233-242.
85. Zeiger RS, Szeffler SJ, Phillips BR, et al. Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 45-52.
86. Ducharme FM. Long-acting beta²-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD003137.
87. Peroni DG, Piacentini GL, Bodini A, et al. Montelukast versus formoterol as second-line therapy in asthmatic children exposed to relevant allergens. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26: 283-286.
88. Miraglia del Giudice M, Piacentini GL, Capasso M, et al. Formoterol, montelukast, and budesonide in asthmatic children: Effect on lung function and exhaled nitric oxide. *Respir Med* 2007; 101: 1809-1813.
89. Buchvald F, Bisgaard H. Comparisons of the complementary effect on exhaled nitric oxide of salmeterol vs montelukast in asthmatic children taking regular inhaled budesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 309-313.
90. Simons FER, Villa JR, Lee BW, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomised, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001; 138: 694-698.
91. Jat GC, Mathew JL, Singh M. Treatment with 400 microg of inhaled budesonide vs 200 microg of inhaled budesonide and oral montelukast in children with moderate persistent asthma: randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 397-401.
92. Ghirelli L, Zanconato S, Rampon O, et al. Effect of montelukast added to inhaled corticosteroids on fractional exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Eur Respir J* 2002; 20: 630-634.
93. Berkman N, Avital A, Breuer R, et al. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax* 2005; 60: 383-388.
94. Anderson SD. Single-dose agents in the prevention of exercise-induced asthma: a descriptive review. *Treat Respir Med* 2004; 3: 365-379.

95. Anderson SD, Brannan JD. Long-acting beta 2-adrenoreceptor and exercise induced asthma: lessons to guide us in the future. *Paediatr Drugs* 2004; 6: 161-175.
96. Philip G, Villaran C, Pearlman DS, et al. Protection against exercise induced bronchoconstriction two hours after a single oral dose of Montelukast. *J Asthma* 2007; 44: 213-217.
97. Pearlman DS, van Adelsberg J, Tilles SA, et al. Onset and duration of protection against exercise induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 98-104.
98. Subbarao P, Duong M, Adelroth E, et al. Effect of ciclesonide dose and duration of therapy on exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1008-1013.
99. Henriksen JM, Wenzel A. Effect of an intranasally administered corticosteroid (budesonide) on nasal obstruction, mouth breathing, and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 1014-1018.
100. Mickleborough TD, Lindley MR, Turner LA. Comparative effects of a high intensity interval warm-up and salbutamol on the bronchoconstrictor response. *Int J Sports Med* 2007; 28: 456-462.

Moeilijk behandelbaar astma

1. Proceedings on the ATS workshop on refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2342-2351.
2. Chung KF, et al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. *Eur Respir J* 1999; 13: 11998-2008.
3. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470-477.
4. Payne DN, Balfour-Lynn IM. Children with difficult asthma: a practical approach. *J Asthma* 2001; 38: 189-203.
5. British Thoracic Society, S.i.g.n., British guideline on the management of asthma; 2004.
6. Boehmer A, et al. Severe refractory asthma in children in The Netherlands. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A720.
7. Duiverman EJ, et al. Richtlijn 'Astma-behandeling bij kinderen' van kinderlongartsen (2^e herziening). II. Medicamenteuze behandeling. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2003; 147: 1909-1913.
8. Ranganathan SC, et al. Difficult asthma: defining the problems. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 113-120.
9. McKenzie SA, Bush A. Difficult asthma in children. *Thorax* 2002; 57: 915-916.
10. Payne D, Busch A. Phenotype-specific treatment of difficult asthma in children. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: 116-123.
11. Bel E, ten Brinke A. A rational approach to the management of severe refractory asthma. *Treat Respir Med* 2005; 4: 365-379.
12. Gotzsche PC, Hammarquist C, Burr M. House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis. *BMJ* 1998; 317: 1105-1110; discussion 1110.
13. Recer GM. A review of the effects of impermeable bedding encasements on dust-mite allergen exposure and bronchial hyper-responsiveness in dust-mite-sensitized patients. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 268-275.
14. Morgan WJ, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1068-1080.
15. Sheikh A, Hurwitz B. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4): CD001563.
16. Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1): CD002989.
17. Mannino DM, Homa DM, Redd SC. Involuntary smoking and asthma severity in children: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest* 2002; 122: 409-415.
18. Siroux V, et al. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiology study on the Genetics and Environment of Asthma. *Eur Respir J* 2000; 15: 470-477.
19. Marquette CH, et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 76-81.
20. Pedersen B, et al. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide. The impact of smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1519-1929.
21. Chalmers GW, et al. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001; 120: 1917-1922.
22. Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking-10: Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999; 54: 357-366.
23. Bel EH. Smoking: a neglected cause of glucocorticoid resistance in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1265-1266.
24. Chaudhuri R, et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1308-1311.
25. Vedal S, et al. Acute effects of ambient inhalable particles in asthmatic and nonasthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1034-1043.
26. Atkinson RW, et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project. *Air Pollution and Health: a European Approach*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1860-1866.
27. Delfino RJ, et al. Symptoms in pediatric asthmatics and air pollution: differences in effects by symptom severity, anti-inflammatory medication use and particulate averaging time. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 751-761.
28. Yu O, et al. Effects of ambient air pollution on symptoms of asthma in Seattle-area children enrolled in the CAMP study. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 1209-1214.
29. Friedman MS, et al. Impact of changes in transportation and commuting behaviors during the 1996 Summer Olympic Games in Atlanta on air quality and childhood asthma. *JAMA* 2001; 285: 897-905.
30. Blackhall K, Appleton S, Cates CJ. Ionisers for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3): CD002986.
31. Wolf FM, et al. Educational interventions for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1): CD000326.

32. Toelle BG, Ram FS. Written individualised management plans for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD002171.
33. Bhogal S, Zemek R, Ducharme FM. Written action plans for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD005306.
34. Restrepo RD, Peters J. Near-fatal asthma: recognition and management. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 13-23.
35. Cochrane GM, Horne R, Chanez P. Compliance in asthma. *Respir Med* 1999; 93: 763-769.
36. Van Dellen QM, et al. Predictors of asthma control in children from different ethnic origin living in Amsterdam. *Respir Med* 2007; 101: 779-785.
37. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest* 2006; 130: 655-725.
38. Borrelli B, et al. Brief motivational interviewing as a clinical strategy to promote asthma medication adherence. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1023-1030.
39. Rubak S, et al. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2005; 55: 305-312.
40. Richardson LP, et al. Asthma symptom burden: relationship to asthma severity and anxiety and depression symptoms. *Pediatrics* 2006; 118: 1042-1051.
- Yorke J, Fleming S, Shuldham C. Psychological interventions for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4): CD003272.
42. Yorke J, Shuldham C. Family therapy for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD000089.
43. Tosca MA, et al. Improvement of clinical and immunopathologic parameters in asthmatic children treated for concomitant chronic rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 71-78.
44. Tsao CH, et al. Concomitant chronic sinusitis treatment in children with mild asthma: the effect on bronchial hyperresponsiveness. *Chest* 2003; 123: 757-764.
45. Ragab S, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *Eur Respir J* 2006; 28: 68-74.
46. Ten Brinke A, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005; 26: 812-818.
47. Wenzel SE, Busse WW. Severe asthma: lessons from the Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 14-21 (quiz 22-23).
48. Dixon AE, et al. Allergic rhinitis and sinusitis in asthma: differential effects on symptoms and pulmonary function. *Chest* 2006; 130: 429-435.
49. Bresciani M, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 73-80.
50. Wenzel S, Szefer SJ. Managing severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 508-511.
51. Noyes BE, Kemp JS. Vocal cord dysfunction in children. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 155-163.
52. Newman KB, Mason UG, 3rd, Schmalig KB. Clinical features of vocal cord dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1382-1386.
53. Murray CS, Simpson A, Custovic A. Allergens, viruses, and asthma exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 99-104.
54. Murray CS, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006; 61: 376-382.
55. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin Chest Med* 2000; 21: 301-313.
56. Lex C, et al. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive values of noninvasive tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1286-1291.
57. Ten Brinke A, et al. Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of Chlamydia pneumoniae infection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 449-454.
58. Kraft M, et al. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002; 121: 1782-1788.
59. Johnston SL, et al. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1589-1600.
60. Johnston SL. Macrolide antibiotics and asthma treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1233-1236.
61. Chanez P, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1337-1348.
62. Jain A, et al. Association of gastroesophageal reflux disease in young children with persistent respiratory symptoms. *J Trop Pediatr* 2002; 48: 39-42.
63. Wasowska-Krolikowska K, Toporowska-Kowalska E, Krogulska A. Asthma and gastroesophageal reflux in children. *Med Sci Monit* 2002; 8: RA64-71.
64. Eid NS. Gastroesophageal reflux is a major cause of lung disease - pro. *Pediatr Pulmonol* 2004; 26: 194-196.
65. Coughlan JL, Gibson PG, Henry RL. Medical treatment for reflux oesophagitis does not consistently improve asthma control: a systematic review. *Thorax* 2001; 56: 198-204.
66. Weinberger M. Gastroesophageal reflux disease is not a significant cause of lung disease in children. *Pediatr Pulmonol* 2004; 26: 197-200.
67. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD001496.
68. Knutsen A, et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. In: *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Chernick, Boat, Wilmott and Bush (eds.) 2006, 7th edition; pp. 697-702.
69. Boogaard R, et al. Tracheomalacia and bronchomalacia in children: incidence and patient characteristics. *Chest* 2005; 128: 3391-3397.
70. Piacentini GL, et al. Allergen avoidance is associated with a fall in exhaled nitric oxide in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1323-1324.
71. Grootendorst DC, et al. Benefits of high altitude allergen avoidance in atopic adolescents with moderate to severe asthma, over and above treatment with high dose inhaled steroids. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 400-408.
72. Wood RE. *Kendig's Disorders of the respiratory tract in children*. Chernick, Boat, Wilmott and Bush (eds.) 1998, 6th edition; pp 129-142.
73. De Blic J, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. *Eur Respir J* 2000; 15: 217-231.

74. Sont JK, et al. Fully automated assessment of inflammatory cell counts and cytokine expression in bronchial tissue. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1496-1503.
75. Payne DN, et al. Airway inflammation in children with difficult asthma: relationships with airflow limitation and persistent symptoms. *Thorax* 2004; 59: 862-869.
76. De Blic J, Marchac V, Scheinmann P. Complications of flexible bronchoscopy in children: prospective study of 1,328 procedures. *Eur Respir J* 2002; 20: 1271-1276.
77. De Blic J, et al. Difficult asthma in children: an analysis of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 94-100.
78. Bush A, Davies J. Rebuttal: you are wrong Dr Mallory. *Pediatr Pulmonol* 2006; 31: 1017-1020.
79. Salva PS, Theroux C, Schwartz D. Safety of endobronchial biopsy in 170 children with chronic respiratory symptoms. *Thorax* 2003; 58: 1058-1060.
80. Colin AA, Ali-Dinar T. Endobronchial biopsy in childhood. *Chest* 2007; 131: 1626-1627.
81. Barnes PJ, Greening AP, Crompton GK. Glucocorticoid resistance in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S125-140.
82. Lex C, et al. Is a two-week trial of oral prednisolone predictive of target lung function in pediatric asthma? *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 521-527.
83. Payne DN, Bush A. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1385; author reply 1385-1386.
84. Panickar JR, et al. Intramuscular triamcinolone for difficult asthma. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 421-425.
85. Lex C, et al. Does sputum eosinophilia predict the response to systemic corticosteroids in children with difficult asthma? *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 298-303.
86. Ten Brinke A, et al. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 601-605.
87. Green RH, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715-1721.
88. Lex C, et al. Sputum induction in children with difficult asthma: Safety, feasibility, and inflammatory cell pattern. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 318-324.
89. Fleming L, et al. Inflammatory phenotype of children with severe asthma. Abstract ERS 2007.
90. Panickar JR, Bhatnagar N, Grigg J. Exhaled nitric oxide after a single dose of intramuscular triamcinolone in children with difficult to control asthma. *Pediatr Pulmonol* 2007; 32: 573-578.
91. Payne DN, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1376-1381.
92. Regamey N, et al. Increased airway smooth muscle mass in children with asthma, cystic fibrosis, and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 837-843.
93. Payne DN, Hubbard M, McKenzie SA. Corticosteroid unresponsiveness in asthma: primary or acquired? *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 59-61.
94. Adcock IM, Ito K. Steroid resistance in asthma: a major problem requiring novel solutions or a non-issue? *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 257-262.
95. Adams NP, et al. Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003534.
96. Todd G, et al. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. *Lancet* 1996; 348: 27-29.
97. Paton J, et al. Adrenal responses to low dose synthetic ACTH (Synacthen) in children receiving high dose inhaled fluticasone. *Arch Dis Child* 2006; 91: 808-813.
98. Lemanske RF, Jr. Is asthma an infectious disease?: Thomas A Neff lecture. *Chest* 2003; 123: 385S-390S.
99. Simpson JL, et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 148-155.
100. Kamada AK, et al. Efficacy and safety of low-dose troleandomycin therapy in children with severe, steroid-requiring asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 873-882.
101. Eitches RW, et al. Methylprednisolone and troleandomycin in treatment of steroid-dependent asthmatic children. *Am J Dis Child* 1985; 139: 264-268.
102. Richeldi L, et al. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD002997.
103. Piacentini GL, et al. Azithromycin reduces bronchial hyperresponsiveness and neutrophilic airway inflammation in asthmatic children: a preliminary report. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 194-198.
104. Walker S, et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003559.
105. Milgrom H, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108: E36.
106. Bousquet J, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbation and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005; 60: 302-308.
107. Chipps B, et al. Improvement in quality of life with omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 2201-2208.
108. Brown R, et al. Cost-effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma. *Allergy* 2007; 62: 149-153.
109. Dewilde S, et al. The economic value of anti-IgE in severe persistent, IgE-mediated (allergic) asthma patients: adaptation of INNOVATE to Sweden. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1765-1776.
110. Seddon P, et al. Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD002885.
111. Tee A, et al. Long-acting beta²-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD001281.
112. Guss S, Portnoy J. Methotrexate treatment of severe asthma in children. *Pediatrics* 1992; 89: 635-639.
113. Sole D, et al. Methotrexate in the treatment of corticosteroid-dependent asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 126-130.
114. Stempel DA, Lammert J, Mullarkey MF. Use of methotrexate in the treatment of steroid-dependent adolescent asthmatics. *Ann Allergy* 1991; 67: 346-348.
115. Coren ME, Rosenthal M, Bush A. The use of cyclosporin in corticosteroid dependent asthma. *Arch Dis Child* 1997; 77: 522-523.

116. Cornet R, et al. Benefits of low weekly doses of methotrexate in steroid-dependent asthmatic patients. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Respir Med* 2006; 100: 411-419.
117. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2): CD000391.
118. Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Cyclosporin as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD002993.
119. Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Gold as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD002985.
120. Mazer BD, Gelfand EW. An open-label study of high-dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 976-983.
121. Spahn JD, et al. Mechanisms of glucocorticoid reduction in asthmatic subjects treated with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 421-426.
122. Salmun LM, et al. Effect of intravenous immunoglobulin on steroid consumption in patients with severe asthma: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 810-815.
123. Kishiyama JL, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a high-dose intravenous immunoglobulin for oral corticosteroid-dependent asthma. *Clin Immunol* 1999; 91: 126-133.
124. Landwehr LP, et al. Benefits of high-dose i.v. immunoglobulin in patients with severe steroid-dependent asthma. *Chest* 1998; 114: 1349-1356.
125. Simon HJ, et al. Clinical and immunological effects of low-dose IFN-alpha treatment in patients with corticosteroid-resistant asthma. *Allergy* 2003; 58: 1250-1255.
126. Dean T, et al. Chloroquine as a steroid sparing agent for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD003275.
127. Dean T, et al. Azathioprine as an oral corticosteroid sparing agent for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003270.
128. Berry MA, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 697-708.
129. Erin EM, et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 753-762.
130. Howarth PH, et al. Tumour necrosis factor (TNFalpha) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax* 2005; 60: 1012-1018.
131. Payne DN, et al. Subcutaneous terbatalin in children with chronic severe asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 356-361.

Monitoring

1. Bindels P, van der Wouden JC, Ponsioen BP, et al. NHG standaard astma bij kinderen. *Huisarts Wet* 2006; 11: 557-572.
2. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from: <http://www.ginaasthma.org> 2006.
3. Duijverman EJ, Jöbbsis Q, van Essen-Zandvliet EE, van Aalderen WM, de Jongste JC, Sectie Kinderlongziekten van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Richtlijn 'Astmabehandeling bij kinderen' van kinderlongartsen (2^e herziening). I. Diagnostiek en preventie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 1905-1908.
4. Duijverman EJ, Brackel HJ, Merkus PJ, Rottier BL, Brand PL, Sectie Kinderlongziekten van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Richtlijn 'Astmabehandeling bij kinderen' van kinderlongartsen (2^e herziening). II. Medicamenteuze behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 1909-1913.
5. Dinakar C. Monitoring of asthma control in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 113-118.
6. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-844.
7. Boulet LP, Phillips R, O'Byrne P, Becker A. Evaluation of asthma control by physicians and patients: comparison with current guidelines. *Can Respir J* 2002; 9: 417-423.
8. Juniper EF, Chauhan A, Neville E, et al. Clinicians tend to overestimate improvements in asthma control: an unexpected observation. *Prim Care Respir J* 2004; 13: 181-184.
9. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14: 902-907.
10. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005; 99: 553-558.
11. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, et al. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2006; 100: 616-621.
12. Van den Nieuwenhof L, Schermer T, Eysink P, et al. Can the Asthma Control Questionnaire be used to differentiate between patients with controlled and uncontrolled asthma symptoms? A pilot study. *Fam Pract* 2006; 23: 674-681.
13. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 59-65.
14. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 549-556.
15. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 817-825.
16. Raat H, Bueving HJ, de Jongste JC, et al. Responsiveness, longitudinal- and cross-sectional construct validity of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) in Dutch children with asthma. *Qual Life Res* 2005; 14: 265-272.
17. Scichilone N, Deykin A, Pizzichini E, et al. Monitoring response to treatment in asthma management: food for thought. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1168-1177.
18. Sly PD, Flack F. Is home monitoring of lung function worthwhile for children with asthma? *Thorax* 2001; 56: 165-165.

19. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists.* *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 549-556. 2003;(1):CD001117.
20. Wensley D, Silverman M. Peak flow monitoring for guided self-management in childhood asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 606-612.
21. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. FEV₁ is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 61-67.
22. Horak E, Lanigan A, Roberts M, et al. Longitudinal study of childhood wheezy bronchitis and asthma: outcome at age 42. *BMJ* 2003; 326: 422-423.
23. Liu AH. Biomarkers and childhood asthma: improving control today and tomorrow. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26: 249-254.
24. Bibi HS, Feigenbaum D, Hessen M, Shoseyov D. Do current treatment protocols adequately prevent airway remodeling in children with mild intermittent asthma? *Respir Med* 2006; 100: 458-462.
25. Brand PL, Roorda RJ. Usefulness of monitoring lung function in asthma. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1021-1025.
26. Avital A, Godfrey S, Springer C. Exercise, methacholine, and adenosine 5'-monophosphate challenges in children with asthma: relation to severity of the disease. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 207-214.
27. Burrows B, Sears MR, Flannery EM, et al. Relation of the course of bronchial responsiveness from age 9 to age 15 to allergy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1302-1308.
28. Gautrin D, Lapiere JG, Malo JL, Infante-Rivard C. Airway hyperresponsiveness and symptoms of asthma in a six-year follow-up study of childhood asthma. *Chest* 1999; 116: 1659-1664.
29. Grol MH, Postma DS, Vonk JM, et al. Risk factors from childhood to adulthood for bronchial responsiveness at age 32-42 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 150-156.
30. Sont JK, Willems LN, Bel EH, et al. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1043-1051.
31. Nuijsink M, Hop WC, Sterk PJ, et al. Long-term asthma treatment guided by airway hyperresponsiveness in children. A randomized controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 30: 457-466.
32. Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1077-1082.
33. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6: 1368-1370.
34. Artlich A, Busch T, Lewandowski K, et al. Childhood asthma: exhaled nitric oxide in relation to clinical symptoms. *Eur Respir J* 1999; 13: 1396-1401.
35. Baraldi E, Azzolin NM, Zanconato S, et al. Corticosteroids decrease exhaled nitric oxide in children with acute asthma. *J Pediatr* 1997; 131: 381-385.
36. Byrnes CA, Dinarevic S, Shinebourne EA, et al. Exhaled nitric oxide measurements in normal and asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 312-318.
37. Dotsch J, Demirakca S, Terbrack HG, et al. Airway nitric oxide in asthmatic children and patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1996; 9: 2537-2540.
38. Jatakanon A, Kharitonov S, Lim S, et al. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax* 1999; 54: 108-114.
39. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, et al. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998; 53: 91-95.
40. Jones SL, Herbison P, Cowan JO, et al. Exhaled NO and assessment of anti-inflammatory effects of inhaled steroid: dose-response relationship. *Eur Respir J* 2002; 20: 601-608.
41. Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 454-457.
42. Lundberg JO, Nordvall SL, Weitzberg E, et al. Exhaled nitric oxide in paediatric asthma and cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 75: 323-326.
43. Mattes J, Storm van s Gravesande K, Reining U, et al. NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependent childhood asthma. *Eur Respir J* 1999; 13: 1391-1395.
44. Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1376-1381.
45. Piacentini GL, Bodini A, Costella S, et al. Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J* 1999; 13: 1386-1390.
46. Van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, et al. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2107-2113.
47. Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 233-242.
48. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 453-459.
49. Fritsch M, Uxa S, Horak F, Jr, et al. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: a prospective 6-months study. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 855-862.
50. Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, de Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 831-836.
51. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2163-2173.
52. Beck-Ripp J, Griesse M, Arenz S, et al. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. *Eur Respir J* 2002; 19: 1015-1019.
53. Delgado-Corcoran C, Kissoon N, Murphy SP, Duckworth LJ. Exhaled nitric oxide reflects asthma severity and asthma control. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5: 48-52.

54. Harkins MS, Fiato KL, Iwamoto GK. Exhaled nitric oxide predicts asthma exacerbation. *J Asthma* 2004; 41: 471-476.
55. Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 738-743.
56. Roberts G, Hurley C, Bush A, Lack G. Longitudinal study of grass pollen exposure, symptoms, and exhaled nitric oxide in childhood seasonal allergic asthma. *Thorax* 2004; 59: 752-756.
57. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, de Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005; 60: 215-218.
58. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 231-237.
59. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 64-72.
60. Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1130-1136.
61. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, de Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006; 61: 817-827.
62. Covar RA, Spahn JD, Martin RJ, et al. Safety and application of induced sputum analysis in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 575-582.
63. Lex C, Payne DN, Zacharasiewicz A, et al. Sputum induction in children with difficult asthma: safety feasibility, and inflammatory cell pattern. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 318-325.
64. Grootendorst DC, Sont JK, Willems LN, et al. Comparison of inflammatory cell counts in asthma: induced sputum vs bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 769-779.
65. Pizzichini E, Pizzichini MM, Kidney JC, et al. Induced sputum, bronchoalveolar lavage and blood from mild asthmatics: inflammatory cells, lymphocyte subsets and soluble markers compared. *Eur Respir J* 1998; 11: 828-834.
66. In 't Veen JC, Smits HH, Hiemstra PS, et al. Lung function and sputum characteristics of patients with severe asthma during an induced exacerbation by double-blind steroid withdrawal. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 93-99.
67. Oh JW, Lee HB, Kim CR, et al. Analysis of induced sputum to examine the effects of inhaled corticosteroid on airway inflammation in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 491-496.
68. Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 406-412.
69. Clumsky J, Striz I, Terl M, Vondracek J. Strategy aimed at reduction of sputum eosinophils decreases exacerbation rate in patients with asthma. *J Int Med Res* 2006; 34: 129-139.
70. Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715-1721.
71. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J* 2006; 27: 483-494.
72. Niimi A, Amitani R, Suzuki K, et al. Serum eosinophil cationic protein as a marker of eosinophilic inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 233-240.
73. Virchow JC, Jr., Holscher U, Virchow C, Sr. Sputum ECP levels correlate with parameters of airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 6045-606.
74. Wojnarowski C, Roithner B, Koller DY, et al. Lack of relationship between eosinophil cationic protein and eosinophil protein X in nasal lavage and urine and the severity of childhood asthma in a 6-month follow-up study. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 926-932.
75. Koller DY, Heroy Y, Gotz M, et al. Clinical value of monitoring eosinophil activity in asthma. *Arch Dis Child* 1995; 73: 413-417.
76. Prehn A, Seger RA, Torresani T, et al. Evaluation of a clinical algorithm involving serum eosinophil cationic protein for guiding the anti-inflammatory treatment of bronchial asthma in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 87-94.
77. Lonkvist K, Hellman C, Lundahl J, et al. Eosinophil markers in blood, serum, and urine for monitoring the clinical course in childhood asthma: impact of budesonide treatment and withdrawal. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 812-817.
78. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ, et al. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J* 2005; 26: 523-548.

Kinderlongverpleegkundige

1. BTS/SIGN British Guideline on the Management of Asthma, revised edition November 2005. <http://www.enterpriseportal2.co.uk/filestore/bts/asthmaupdatenov05.pdf>.
2. Van Es SM. Adherence to asthma medication in adolescents. Proefschrift. Vrije Universiteit, Amsterdam 1999.
3. Hayes E. Nurse practitioners and managed care: patient satisfaction and intention to adhere to nurse practitioner plan of care. *J Am Acad Nurse Pract* 2007; 19: 418-426.
4. Kamps AWA, van Ewijk B, Roorda RJ, Brand PLP. Poor inhalation technique, even after inhalation instruction, in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 39-42.
5. Kamps AWA, Brand PLP, Kimpen JL, et al. Outpatient management of childhood asthma by paediatrician or asthma nurse: randomised controlled study with one year follow-up. *Thorax* 2003; 58: 968-973.
6. Kamps AWA, Roorda RJ, Kimpen JL, et al. Impact of nurse-led outpatient management of children with asthma on healthcare resource utilisation and costs. *Eur Respir J* 2004; 23: 304-309.
7. Nagelkerke AF, Hijdra H, Versteegh FGA. The asthma nurse in the pediatric outpatient department in the Netherlands, presence and impact. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 161: A457.
8. National Heart, Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>.

9. Nederlandse Vereniging van Longverpleegkundigen. Functieprofiel van de gespecialiseerde verpleegkundige-CARA. Nederlandse Vereniging van Longverpleegkundigen, Utrecht 1996.
10. Rietkerk MG, Hirasings RA. Effect-evaluatie TASK-project. TNO-rapport 97-028. TNO Preventie en Gezondheid, Leiden 1997.
11. Wolf FM, Guevara JP, Grum CM, et al. Educational interventions for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1): CD000326.

Management en educatie

1. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2006. www.ginasthma.org.
2. Wolf FM, Guevara JP, Grum CM, et al. Educational interventions for asthma in children *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1): CD000326.
3. Haby MM, Waters E, Robertson CF, et al. Interventions for educating children who have attended the emergency room for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001.
4. Toelle BG, Ram FSF. Written individualised management plans for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004.
5. Henry RL, Gibson PG, Vimpani GV, et al. Randomized controlled trial of a teacher-led asthma education program. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 434-442.
6. Lozano P, Finkelstein JA, Carey VJ, et al. A multisite randomized trial of the effects of physician education and organizational change in chronic-asthma care: health outcomes of the Pediatric Asthma Care Patient Outcomes research Team II Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 875-883.
7. Krishna S, Francesco BD, Balas EA, et al. Internet-enabled interactive multimedia asthma education program: a randomized trial. *Pediatrics* 2003; 111: 503-510.
8. Chan DS, Callahan CW, Hatch-Pigott VB, et al. Internet-based home monitoring and education of children with asthma is comparable to ideal office-based care: results of a 1-year asthma in-home monitoring trial. *Pediatrics* 2007; 119: 569-578.
9. Brown R, Bratton SL, Cabana MD, Kaciroti N, Clark NM. Physician asthma education program improves outcomes for children of low-income families. *Chest* 2004; 126: 369-374.
10. Butz A, Pham L, Lewis L, et al. Rural children with asthma: impact of a parent and child asthma education program. *J Asthma* 2005; 42: 813-812.
11. Schönberger HJ, Dompeling E, Knottnerus JA, et al. The PREVASC study: the clinical effect of a multifaceted educational intervention to prevent childhood asthma. *Eur Respir J* 2005; 25: 660-670.
12. Gerald LB, Redden D, Wittich AR, et al. Outcomes for comprehensive school-based asthma management program. *J Sch Health* 2006; 76: 291-296.
13. Brown MD, Reeves MJ, Meyerson K, et al. Randomized trial of a comprehensive asthma education program after an emergency department visit. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 4-6.

Implementatie

1. Grol R, Wensing M. Implementatie; effectieve verbetering van de patiëntenzorg. 3e herziene druk. Elsevier Gezondheidszorg, Maarssen 2006.
2. Van der Laag J, van Aalderen WMC, et al. Astma bij kinderen. Consensus van kinderlongartsen over lange termijn behandeling. Deel I: Diagnostiek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 49: 2316-2319.
3. Van der Laag J, van Aalderen WMC, et al. Astma bij kinderen. Consensus van kinderlongartsen over lange termijn behandeling. Deel II: Behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 49: 2319-2323.
4. Hoekstra MO, et al. Behandeling van kinderen met astma; herziene richtlijnen van kinderlongartsen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 2223-2229.
5. Duiverman EJ, Jöbsis Q, et al. Richtlijn 'astmabehandeling bij kinderen' van kinderlongartsen (2^e herziening). I. Diagnostiek en preventie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 1905-1908.
6. Duiverman EJ, Brackel HJL, et al. Richtlijn 'astmabehandeling bij kinderen' van kinderlongartsen (2^e herziening). II. Medicamenteuze behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 1909-1913.
7. NHG-standaard Astma bij kinderen. *Huisarts Wet* 1998; 41: 130-143.
8. NHG-standaard Astma bij kinderen. *Huisarts Wet* 2006; 49: 557-572.
9. Geijer RMM, van Essen-Zandvliet EEM, et al. Landelijke transmurale afspraak: Astma bij kinderen. *Huisarts Wet* 1998; 41: 144-146.