

NHG-Standaard Astma bij kinderen

Tweede herziening

Bindels PIE, Van der Wouden JC, Ponsioen BP, Brand PLP, Salomé PL, Van Hensbergen W, Van Hasselt PA, Steenkamer TA, Grol MH. *Huisarts Wet* 2006;49(11):557-72.

De standaard en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie (Huisarts Wet 1998;41:130-143).

Inleiding

De NHG-Standaard Astma bij kinderen geeft richtlijnen voor de diagnostiek en het beleid bij (vermoeden van) astma bij kinderen tot 16 jaar. Astma is de meest voorkomende chronische aandoening bij kinderen.¹

In de standaard wordt onderscheid gemaakt tussen de groep kinderen tot 6 jaar en de groep kinderen van 6 jaar en ouder.

Bij *kinderen tot 6 jaar* zal meestal volstaan worden met het stellen van een symptoomdiagnose 'recidiverend piepen al dan niet met hoesten'² (in de rest van de standaard aangeduid als 'symptoomdiagnose astma'), omdat het karakteristieke astmapatroon van aanvalsgewijs optreden van kortademigheid met piepen en hoesten veelal afwezig is en objectieve longfunctietests voor het ondersteunen van de diagnose astma ontbreken. De diagnose (allergisch) astma wordt bij deze jonge kinderen waarschijnlijker bij de aanwezigheid van constitutioneel eczeem of allergie bij het kind of een atopische aandoening bij een gezinslid (zoals eczeem, allergische rhinitis of astma).³ Ruim een derde van alle kinderen maakt echter één of meer periodes met piepen door vóór de leeftijd van 3 jaar. Meer dan de helft van deze kinderen heeft op de leeftijd van 6 jaar geen klachten meer. Piepen in de eerste levensjaren is dus niet altijd synoniem met astma. De groep kinderen met persisterende en de groep met tijdelijke klachten zijn niet eenvoudig van elkaar te onderscheiden, het beleid in de eerste jaren is echter niet essentieel anders.

Bij een eerste episode van piepen, al dan niet met hoesten, wordt een proefbehandeling met een kortwerkende bronchusverwijderder per inhalatie met voorzetskamer overwogen. Bij persisterende of ernstige klachten, of direct bij de groep met een meer uitgesproken astmapatroon, wordt een proefbehandeling met een inhalatiecorticosteroïd per inhalatie met voorzetskamer gestart.

Bij *kinderen van 6 jaar en ouder* kan op grond van het klachtenpatroon – namelijk het

aanvalsgewijs optreden van kortademigheid met piepen en eventueel hoesten – en lichamelijk onderzoek, ondersteund door allergologisch onderzoek en spirometrie, met een redelijke mate van zekerheid de diagnose astma gesteld worden. Bij twee derde van de kinderen bij wie de diagnose astma is gesteld op de leeftijd van 6 jaar of ouder verdwijnen de symptomen en klachten voor of rond de puberteit. Bij de helft van deze groep treden echter op latere leeftijd opnieuw klachten op.⁴ Het medicamenteuze beleid bij deze leeftijdscategorie is beter wetenschappelijk onderbouwd. *Kinderen met astma in de leeftijd van 12 tot 16 jaar* verdienen extra aandacht vanwege de verhoogde kans op therapieontrouw. Daarnaast wordt vaak rond deze leeftijd gestart met roken en worden op deze leeftijd schoolkeuzes gemaakt die van belang zijn voor toekomstige beroepen.

Doel van de behandeling

Doelen van de behandeling van alle kinderen met astma, zoals nagestreefd in deze en in internationale standaarden, zijn een normaal leefpatroon zowel overdag (bij schoolgaande kinderen bijvoorbeeld geen schoolverzuim) als 's nachts en met een normaal inspanningsvermogen (kunnen sporten op dezelfde wijze als gezonde kinderen), het vermijden van ernstige astma-aanvallen en het bereiken van een optimale longfunctie zonder of met zo weinig mogelijk klachten, al dan niet met medicatie in een zo laag mogelijke dosering en toedieningsfrequentie en met zo weinig mogelijk bijwerkingen. Dit alles in afstemming met de verwachtingen en wensen van de kinderen en hun ouders of verzorgers.⁵

In deze standaard wordt ervan uitgegaan dat de huisarts in staat is het grootste deel van de kinderen met de symptoomdiagnose astma of de diagnose astma te begeleiden en te behandelen. Bij diagnostische problemen of bij ernstig astma wordt verwijzing naar en/of samenwerking met een kinder(long)arts aanbevolen.

Achtergronden

Epidemiologie

De prevalentie van astma bij kinderen in de algemene bevolking bedraagt 5 tot 10%. De prevalentie is in de afgelopen jaren vooral in de West-Europese landen toegenomen, maar recent wordt een afvlakking van deze stijging in prevalentie waargenomen.¹

Tot aan de puberteit is de prevalentie van astma bij jongens ongeveer tweemaal zo hoog als bij meisjes. Rond de puberteit verdwijnt dit verschil en na de puberteit is de prevalentie van astma bij vrouwen hoger, en zijn de klachten ernstiger dan bij mannen.⁶ Over etnische verschillen in de prevalentie van astma bij kinderen in Nederland is nog weinig bekend.⁷

Belangrijkste wijzingen

- De Standaard Astma bij kinderen bestrijkt nu de leeftijd van 0 tot 16 jaar in plaats van 0 tot 12 jaar.
- Bij kinderen tot 6 jaar is volzitten en recidiverend hoesten geen onderdeel meer van de symptoomdiagnose astma.
- Bij kinderen vanaf 6 jaar is spirometrie haalbaar en superieur aan piekstromemeting, zowel bij diagnostiek als bij monitoring.
- Cromoglycinezuur heeft geen plaats meer in de behandeling van astma bij kinderen.

Kernboodschappen

- Expiratoir piepen is het kernsymptoom van astma.
- Het diagnosticeren van astma bij kinderen onder de zes jaar is moeilijk omdat het uitgesproken astmapatroon veelal nog afwezig is en mogelijkheden voor longfunctieonderzoek ontbreken.
- Allergieonderzoek bij kinderen onder de zes jaar kan bijdragen aan het instellen van het beleid.
- Spirometrie is bij kinderen vanaf zes jaar mogelijk en wordt aanbevolen voor diagnostiek en monitoring.
- Voorkóm roken door ouders/verzorgers in de omgeving van kinderen en voorkóm dat kinderen zelf gaan roken.
- Het voorschrijven van allergeenwerende matras- en kussenhoezen is alleen zinvol als op meerdere onderdelen saneringsmaatregelen worden ingezet.
- Iedere start van aan astma gerelateerde medicatie bij kinderen onder de zes jaar heeft het karakter van een proefbehandeling. Evaluatie van de behandeling dient altijd plaats te vinden.
- Inhalatiecorticosteroïden (ICS) zijn de hoeksteen van de onderhoudsbehandeling van astma.

Pathofysiologie en etiologie

Astma is een aanvalsgewijs optredende bronchusobstructie op basis van verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor specifieke prikkels (IgE-gemedieerd, allergisch) en voor niet-specifieke prikkels (inspanning, rook, stof, mist, kou, virale infecties) met als pathologisch substraat een chronische ontstekingsreactie. De eigenschap van de luchtwegen om met versterkte bronchusobstructie te reageren op zowel specifieke als niet-specifieke prikkels waar gezonde mensen niet of nauwelijks op reageren, wordt *bronchiale hyperreactiviteit* genoemd.

Ongeveer 80% van de kinderen met persisterende klachten passend bij astma is allergisch. Er bestaat een relatie tussen astma en allergische rhinitis: in epidemiologisch onderzoek is aangetoond dat astma en rhinitis vaak bij dezelfde personen voor-

Inbreng van de patiënt

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

Afweging door de huisarts

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

Delegeren van taken

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

komen. Bij beide aandoeningen spelen dezelfde pathofysiologische mechanismen een rol (zie de NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis). Astma heeft een complexe genetische achtergrond. Behalve genetische factoren spelen omgevingsfactoren een belangrijke rol bij het ontwikkelen van astma. Sensibilisatie voor inhalatieallergenen is de belangrijkste risicofactor. Roken van de moeder tijdens de zwangerschap heeft een nadelig effect op de longfunctie van het kind en geeft meer luchtwegklachten in de eerste levensjaren en mogelijk ook op latere leeftijd, en moet afgeraden worden.⁸ Roken door ouders of verzorgers na de geboorte leidt tot meer en ernstiger luchtwegklachten bij kinderen met astma en moet eveneens ten stelligste afgeraden worden.⁹

Primaire preventie van astma is maar zeer beperkt mogelijk. Het is niet zinvol om vrouwen met een verhoogd risico op het krijgen van een kind met een atopische aandoening tijdens de zwangerschap een allergeenvrij dieet voor te schrijven ter vermindering van het risico op atopie bij het kind.¹⁰ Het geven van borstvoeding wordt om meerdere redenen wel aanbevolen en lijkt een tijdelijk beschermend effect op het ontstaan van astma en eczeem te hebben.¹¹ Of een preventief dieet tijdens de lactatieperiode effectief is in het voorkomen van astma is nog onvoldoende bekend.

Vaccinaties zoals die binnen het Rijksvaccinatieprogramma gegeven worden, vergroten de kans op het ontstaan van astma niet.¹² De rol die een schone omgeving (hygiënehypothese) speelt in de toename van de prevalentie van astma bij kinderen is nog onduidelijk.

Richtlijnen diagnostiek

Uitgangspunt voor de huisarts om de symptoomdiagnose astma of de diagnose astma te overwegen is een kind dat het spreekuur bezoekt met recidiverend piepen, recidiverend of langdurig hoesten, of kortademigheid.

De presentatie van de klachten is voor een deel leeftijdgebonden. Kinderen van 0 tot 6 jaar presenteren zich vooral met klachten zoals recidiverend piepen en recidiverend hoesten, kinderen vanaf 6 jaar vooral met klachten van piepen en aanvalsgewijze kortademigheid.

Piepen wordt beschouwd als het kernsymptoom. Alvorens de huisarts de symptoomdiagnose astma of de diagnose (allergisch) astma stelt, zal de aanwezigheid bij het kind van expiratoir piepen al dan niet in aansluiting op luchtweginfecties aannemelijk moeten zijn. De diagnose (allergisch) astma wordt waarschijnlijker als er aanwijzingen

zijn van atopie bij het kind of van een atopische aandoening bij gezinsleden (zoals eczeem, allergische rhinitis of astma), of wanneer de symptomen op oudere leeftijd starten.

Anamnese

Als er op basis van het klachtenpatroon redenen zijn astma te overwegen vraagt de huisarts naar de volgende zaken.

Ernst, duur en patroon van de luchtwegklachten

- Piepende ademhaling, duur van het hoesten, kortademigheid in combinatie met piepen.
- Invloed van de klachten op het functioneren overdag, thuis of op school (onder andere schoolverzuim) en 's nachts tijdens het slapen.
- De frequentie en duur van de episodes (incidenteel, regelmatig, dagelijks) en de duur van symptoomvrije intervallen.

Aanwijzingen voor allergie

- Klachten passend bij een allergische rhinitis, zoals niezen, een loopneus, jeuk in de neus of ogen, of een (hardnekkig) verstopte neus (continu of intermitterend) (zie de NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis).¹³
- Optreden of verergeren van klachten in een vochtige of stoffige omgeving (huisstofmijt), in voorjaar of zomer (pollen van bomen, grassen, onkruiden), bij contact met dieren (katten, honden, knaagdieren, paarden) of door andere factoren.

Aanwijzingen voor bronchiale hyperreactiviteit

- Persisterende klachten na virale luchtweginfecties (piepen, kortademigheid en langdurig hoesten).
- Klachten, of verergering van klachten, bij blootstelling aan koude lucht, mist, (tabaks)rook, luchtvervuiling, baklucht, verflucht, parfumluchtjes.
- Klachten van piepen, kortademigheid en hoesten tijdens of na lichamelijke inspanning.

Roken

- Door de moeder tijdens de zwangerschap.
- Door ouders, verzorgers, vriendjes of vriendinnetjes of anderen in de omgeving van het kind.
- Door het kind zelf.

Voorgeschiedenis

- Frequente luchtweginfecties of eerdere periodes met hoesten, piepen of 'bronchitis'.
- Atopische aandoeningen, zoals constitutioneel eczeem of allergische rhinitis.

- Eerder verricht allergie- of longfunctie-onderzoek.
- In het verleden gebruikte medicatie voor de luchtwegen en het effect daarvan.
- Genomen preventieve maatregelen en het effect daarvan.
- Perinatale gegevens, zoals prematuriteit, laag geboortegewicht of postnatale zuurstoftoediening en/of kunstmatige beademing (bronchopulmonale dysplasie).
- Groeiachterstand nu of in het verleden.

Familie

- Het vóórkomen van luchtwegproblemen of atopische aandoeningen bij gezinsleden.

Lichamelijk onderzoek

De huisarts:

- onderzoekt het kind en let daarbij op de aanwezigheid van kortademigheid (verhoogde ademfrequentie, intrekkingen intercostaal, neusvleugelen, gebruik van hulpademhalingspijpen, cyanose);¹⁴
- onderzoekt keel, neus en oren bij verdenking op een bovenste luchtweginfectie en predilectieplaatsen voor constitutioneel eczeem bij verdenking op een atopische constitutie;
- ausculteert hart en longen en let daarbij op de aanwezigheid van souffles, van een verlengd expirium en/of expiratoir piepen¹⁵, en bepaalt ademhalings- en hartfrequentie.¹⁴

Daarnaast let de huisarts op:

- (afbuigen van) de lengte- en/of gewichtscurve;
- (achterblijven in) de psychomotorische ontwikkeling.

Deze laatste twee onderzoeken zijn van belang in het kader van het volgen van een kind met een chronische aandoening in het algemeen.

Aanvullend onderzoek

Bij *kinderen tot 6 jaar* wordt, indien er aanwijzingen zijn voor een allergie of een allergische rhinitis, aangeraden om allergologisch onderzoek te verrichten.¹⁶ Een positieve allergietest in deze leeftijdscategorie ondersteunt de diagnose astma, een negatieve test maakt de diagnose astma minder waarschijnlijk. Zo kan een allergietest in deze leeftijdscategorie bijdragen aan het tegengaan van zowel onder- als overbehandeling.

Bij *kinderen vanaf 6 jaar* wordt altijd een screeningsonderzoek op allergie aangevraagd, aangezien dit richting kan geven aan het saneringsbeleid.¹⁶ Bij dit onderzoek wordt het bloed getest op de aanwezigheid van

antistoffen tegen de belangrijkste inhalatie-allergenen: huisstofmijt, gras- en boompollen, hond, kat, schimmels en kruidpollen. Bij verdenking op een allergie voor knaagdieren wordt – ook als het screeningsonderzoek negatief is – de desbetreffende allergeenspecifieke IgE aangevraagd.¹⁷

Voedselallergie en astma komen bij kinderen in ongeveer 5% van de gevallen samen voor.

Bij kinderen vanaf 6 jaar is spirometrie (flowvolume curve met meting van FEV₁ en FVC) zinvol bij twijfel aan of ter bevestiging van de diagnose astma. Het vereist veel oefening om kinderen technisch goed te laten blazen bij spirometrisch onderzoek.¹⁸

In praktijken zonder eenvoudige toegang tot een longfunctielaboratorium of zonder de beschikking over een spirometer kan de huisarts eventueel gebruikmaken van de piekstroommeter.¹⁹ Spirometrie is echter de optimale test. Het langdurig laten bijhouden van een piekstroomdagboek is in de meeste gevallen niet zinvol.¹⁹

Een thoraxfoto is niet zinvol bij de diagnostiek van astma bij kinderen. Een thoraxfoto kan worden aangevraagd om een andere diagnose, zoals een pneumonie of pneumothorax, uit te sluiten.

Evaluatie

Hoewel de klacht waarvoor de patiënt op het spreekuur komt langdurig of recidiverend hoesten kan zijn, is bij de evaluatie de aanwezigheid van de klacht expiratoir piepen essentieel. Als een kind alleen hoest en volgens de ouders niet piept, en de dokter bij het lichamelijk onderzoek geen expiratoir piepen hoort, is astma onwaarschijnlijk. Ook benauwdheid bij inspanning zonder piepen en nachtelijk hoesten zonder andere luchtwegklachten duiden niet op astma. Echter, normale bevindingen bij auscultatie van de longen sluiten astma niet uit.

Bij *kinderen tot 6 jaar* kan sprake zijn van zowel de symptoomdiagnose astma als van de diagnose (allergisch) astma.

Van de symptoomdiagnose astma is sprake in geval van:

- recidiverend optreden van piepen, al dan niet met hoesten, al dan niet in aansluiting op virale bovensteluchtweginfecties.
- Bij kinderen tot 6 jaar is de diagnose (allergisch) astma direct meer waarschijnlijk bij:
- constitutioneel eczeem bij het kind;
 - aanwijzingen dat allergische prikkel luchtwegklachten bij het kind uitlokken;
 - astma, allergische rhinitis of constitutioneel eczeem bij een gezinslid;
 - aangetoond specifiek IgE tegen inhalatieallergenen;

- start van respiratoire symptomen op latere leeftijd;
- goede reactie op een proefbehandeling met luchtwegmedicatie.

Bij *kinderen van 6 jaar en ouder* is astma waarschijnlijk bij:

- recidiverend optreden van kortademigheid of piepen, al dan niet na inspanning, gepaard gaande met een reversibele bronchusobstructie (verbeterend op een bronchusverwijder), geobjectiveerd met behulp van spirometrie (flowvolume curve met FEV₁ en FVC) of, bij ontbreken van de mogelijkheid tot spirometrie, met behulp van piekstroommeting.

Voor *alle kinderen* geldt:

- als een kind alleen hoest en volgens de ouders niet piept, en de dokter hoort geen piepen bij het lichamelijk onderzoek terwijl het kind wel klachten heeft, dan is astma onwaarschijnlijk;
- klachten van benauwdheid bij inspanning zonder piepen of nachtelijk hoesten zonder piepen duiden niet op astma.

Aandachtspunten

Bij *kinderen tot 1 jaar* kan langdurig hoesten of piepen ook veroorzaakt worden door aandoeningen als tracheo- of bronchomalacie, aangeboren afwijkingen van hart of grote vaten, cystische fibrose of een corpus alienum in de onderste luchtwegen.²⁰

Bij *alle kinderen* is de aanwezigheid van een chronische aandoening meer waarschijnlijk bij onder andere:

- afbuigen van de lengte- en/of gewichtscurve; dit is verontrustender naarmate de afbuiging steiler is of op jongere leeftijd optreedt;
- optreden van achterstand in de psychomotorische ontwikkeling;
- souffle bij auscultatie van het hart of de aanwezigheid van cyanose;
- een laag geboortegewicht;
- onvoldoende verbetering na instellen van een op astma gerichte therapie (alle leeftijden).

Differentieel-diagnostisch zal, vooral bij acute benauwdheid, gedacht moeten worden aan een corpus alienum in de luchtwegen of aan bronchiolitis of aan pseudo-kroep. De eerste aandoening maakt verwijzing naar de kinder(long)arts noodzakelijk. Voor de behandeling van de twee laatste aandoeningen wordt verwezen naar de NHG-Standaard Acut hoesten.

Richtlijnen behandeling

Doel van de behandeling van alle kinderen met astma is een normaal leefpatroon, zowel overdag (zoals bij schoolgaande kinderen geen schoolverzuim) als 's nachts, met een normaal inspanningsvermogen (zoals het kunnen sporten op dezelfde wijze als gezonde kinderen), het vermijden van ernstige astma-aanvallen en het bereiken van een optimale longfunctie zonder of met zo weinig mogelijk klachten, al dan niet met medicatie in een zo laag mogelijke dosering en toedieningsfrequentie en met zo weinig mogelijk bijwerkingen.

Voorlichting en begeleiding

De huisarts geeft voorlichting over de volgende aspecten.

Aard van de aandoening. Astma is in het algemeen een goed behandelbare aandoening waarbij de klachten uitgelokt kunnen worden door virale luchtweginfecties, specifieke prikkels (allergenen: vooral huisstofmijt, huisdieren, gras- en boompollen) en aspecifieke prikkels (vocht, rook, kou, inspanning). Sport is goed en wordt sterk aanbevolen. Indien een kind inspanningsgebonden klachten heeft, kan het voor het sporten een kortwerkend bèta-2-sympathicomimeticum inhaleren.

School- en beroepskeuze. Risicoberoepen zoals kapper, bakker, werk in de kastuinbouw en het beroepsmatig omgaan met dieren dienen ontraden te worden.

Manier waarop het kind en de ouders met de aandoening omgaan. Bespreek belemmeringen in het functioneren door angst voor kortademigheid. Stimuleer het (blijven) sporten. Bespreek tevens de mogelijke schaamte voor het gebruik van medicatie in gezelschap en op school.²¹

Doel en werking van de medicatie. Bij incidentele klachten worden kortwerkende bronchusverwijders per inhalatie gebruikt en bij meer frequente klachten ontstekingsremmers per inhalatie; het is essentieel dat ontstekingsremmers dagelijks gebruikt worden met daarnaast 'zo nodig' kortwerkende bronchusverwijders.

Instructie van de inhalatietechniek. Vraag ouders en kind medicijnen en inhalatoren telkens bij de controles mee te nemen om de inhalatietechniek te demonstreren.²² In de praktijk blijken ouders en kinderen de medicatie vaak echter niet mee te nemen naar het spreekuur. Ook de apotheek kan een rol bij de inhalatie-instructie spelen. Huisartsen en apothekers kunnen onderling afspraken

maken over wie de inhalatie-instructie geeft en wie de inhalatietechniek controleert.

Ter ondersteuning van de mondelinge uitleg bij het kind met astma kan de huisarts de NHG-patiëntenbrieven Astma bij uw kind, Astma en allergie, Huisstofmijt, en Inhalatiemedicijnen meegeven (zie voor een overzicht van alle NHG-patiëntenbrieven: <http://nhg.artsennet.nl>, rubriek patiëntenvoorlichting).

Verder kan de huisarts voor praktische informatie aan ouders en kind wijzen op het bestaan van het Nederlands Astma Fonds (www.astmafonds.nl).

Niet-medicamenteuze advisering

Niet roken. Het streven naar een rookvrije omgeving is de belangrijkste niet-medicamenteuze maatregel. Raad roken door het kind zelf, door ouders/verzorgers of door anderen in de omgeving van het kind dringend af.²³

Influenzavaccinatie. Voor advies over influenzavaccinatie wordt verwezen naar de standaard influenza en influenzavaccinatie.²⁴

Saneren. Bij een bewezen inhalatieallergie (huisstofmijt, kat, hond, knaagdieren) kan worden geadviseerd te saneren. Het bewijs voor de effectiviteit van huisstofmijtsanering is echter beperkt.²⁵ Rekening houdend met de (financiële) mogelijkheden kan aandacht besteed worden aan de volgende aspecten:

- **Huisdieren.** Bij een bewezen allergie voor huisdieren wordt het houden van (harige) huisdieren thuis of in de schoolklas afgeraden. Dit werkt beter dan optimale farmacotherapie. Het tijdelijk (enkele weken) uit huis doen van een huisdier om te kijken of het kind door deze maatregel minder klachten heeft, heeft geen zin, aangezien allergenen van huisdieren, vooral katten, nog maanden nadien in huis aangetoond kunnen worden. Laat het huisdier niet in de slaapkamer verblijven.²⁶
- **Vermindering van de blootstelling aan huisstofmijtexpositie.**
 - Vochtbestrijding in huis door regelmatig ventileren van de woning; dit is tevens goed voor het voorkomen van schimmelvorming.
 - Glad slaapkamervloeroppervlak (gemakkelijk te reinigen).
 - Aangepast schoonmaken (regelmatig vochtig afnemen en stofzuigen in afwezigheid van de patiënt).
 - Beddengoed (wanneer geen allergeenwerende hoezen worden gebruikt) minstens eenmaal per twee weken wassen op 60 °C.

- Allergeenwerende hoezen voor matras, kussen en dekbed. Alleen zinvol als onderdeel van een totaalpakket 'vermindering huisstofmijtexpositie'.²⁵

In voorkomende gevallen kan een astma-verpleegkundige of praktijkondersteuner aan de hand van een huisbezoek problemen signaleren en voorlichting en adviezen geven op het gebied van sanering. De jeugdgezondheidszorg wordt ingeschakeld als saneringsmaatregelen op school, kinderdagverblijf of crèche nodig zijn.

- **Vermijden van aspecifieke prikkels.** Aanbevelingen zijn afhankelijk van de individuele situatie en afhankelijk waar het kind op reageert (bijvoorbeeld parfumlucht, baklucht, overgang van warmte naar koude, inspanning).

Ademhalingsoefeningen

Ademhalingsoefeningen door de fysiotherapeut kunnen in bepaalde situaties wellicht zinvol zijn. Bewijs hiervoor ontbreekt echter. In de huisartsenpraktijk lijkt vooralsnog geen plaats te zijn voor ademhalingsoefeningen.²⁷

Medicamenteuze therapie: algemene principes

Er bestaan twee soorten toedieningsvormen.

Dosisaerosolen met inhalatiekamer: een dosis-aerosol alleen lijkt gemakkelijk in gebruik, maar heeft als nadeel dat het tegelijk indrukken en inademen lastig kan zijn waardoor de longdepositie ongunstig beïnvloed wordt. Als men voor een dosis-aerosol kiest, moet deze altijd in combinatie met een inhalatiekamer gebruikt worden.²⁸

Poederinhalatoren: bij poederinhalatoren bestaat geen coördinatieprobleem; bij voldoende inspiratiekracht is de longdepositie hoger dan bij dosis-aerosolen zonder inhalatiekamer.

Gebruik bij *kinderen tot en met 6 jaar* een dosis-aerosol met een inhalatiekamer (metalen Nebuhaler®, Babyhaler®, Aerochamber®; tot 4 jaar met neus-mondmasker; 4-6 jaar alleen met mondstuk).

Schrijf aan *kinderen ouder dan 6 jaar* een poederinhalator voor.²⁹ De hierboven aangegeven leeftijdsgrenzen zijn aanbevelingen. Het hangt van de inspiratiekracht van het individuele kind af wanneer het een poederinhalator kan gaan gebruiken.

Streef bij gebruik van meerdere middelen naar uniformiteit in de toedieningsvorm. Bij ernstige kortademigheid gaat bij alle kinderen de voorkeur uit naar een dosis-aerosol met een inhalatiekamer. Deze toedie-

ningsvorm is even effectief als via verneveling. Daarom is slechts in zeer uitzonderlijke gevallen (zoals het toedienen van grote hoeveelheden luchtwegverwijders bij een ernstige astma-aanval) een elektrische jet-vernevelaar in de thuissituatie nodig.³⁰

Symptomatische behandeling

Luchtwegverwijders. Hiertoe behoren de kortwerkende bèta-2-sympathicomimetica en de anticholinergica. Deze middelen verminderen de bronchusobstructie maar hebben geen anti-inflammatoire werking. Kortwerkende bronchusverwijders dienen daarom niet als enige therapie bij een onderhoudsbehandeling te worden gebruikt, wel als alleen incidenteel medicatie noodzakelijk is zoals bij intermitterend astma het geval kan zijn. Inspanningsastma is een vorm van intermitterend astma. Op alle leeftijden kan worden volstaan met een kortwerkend bèta-2-sympathicomimeticum omdat dit sneller en krachtiger werkt dan het anticholinergicum ipratropium.³¹ Bij gebruik van hoge doses bèta-2-sympathicomimetica kunnen bijwerkingen optreden zoals tremor van handen en vingers, hoofdpijn, perifere vaatverwijding en stijging van de hartfrequentie.

Onderhoudsbehandeling

Ontstekingsremmers. Inhalatiecorticosteroiden (ICS) zijn de meest werkzame anti-inflammatoire middelen. Zij worden gebruikt ter vermindering van de ontsteking van de luchtwegen, waardoor luchtwegsymptomen en longfunctie verbeteren.³² De werking van ICS is minder effectief indien de patiënt rookt.³³ De meest voorkomende lokale bijwerkingen zijn orofaryngeale candidiasis en heesheid. Bij alle ICS vertraagt de groei (als die al vertraagt) alleen in het eerste jaar van behandeling, met gemiddeld ongeveer anderhalve centimeter. De eindlengte van kinderen die gebruikmaken van ICS is normaal.³⁴ De kans op lokale en systemische bijwerkingen kan verminderd worden door na inhalatie de mond te spoelen, het spoelsel uit te spugen en daarna een slok water te drinken of iets te eten. ICS zijn officieel geregistreerd voor kinderen vanaf 1 jaar. Indien een kind jonger dan 1 jaar ICS nodig heeft, adviseert de standaard om dit in overleg met de kinder(long)arts te doen.

Combinatie van ontstekingsremmers en langwerkende bèta-2-sympathicomimetica. Bij volwassenen met persistent astma is aangetoond dat een combinatie van een ontstekingsremmer en een langwerkend bèta-2-sympathicomimeticum (LWBM) aanvullende waarde heeft boven het gebruik van een ontstekingsremmer alleen. Bij kinderen is

dit effect niet aangetoond. De standaard adviseert deze middelen alleen in een gedeelde zorgsituatie, na consultatie van of verwijzing naar de kinder(long)arts, voor te schrijven bij kinderen met ernstig persisterend astma die onvoldoende reageren op 400 µg budesonide of beclometason, of op 200-250 µg fluticason of beclometason extrafijn (beide laatstgenoemde hebben een betere longdepositie dan beclometason en moeten daardoor lager gedoseerd worden).³⁵

Inmiddels is een groep orale astmamiddelen geïntroduceerd: leukotriënenreceptorantagonisten (LTRA). Bij kinderen zijn nog onvoldoende gegevens bekend om de juiste plaats van deze middelen in de behandeling te bepalen.³⁶ Evenals bij de LWBM lijkt er vooralsnog alleen een plaats voor LTRA bij gedeelde zorg door huisarts en kinder(long)arts van het kind met ernstig persisterend astma dat onvoldoende reageert op adequaat gedoseerde ICS. Bij de onderhoudsbehandeling van astma bij kinderen is geen plaats meer voor cromoglicaten.³⁷

Medicamenteuze therapie: stappenplan

Beoordeel bij iedere volgende stap in de medicamenteuze behandeling eerst therapietrouw en inhalatietechniek. Heroverweeg de diagnose astma indien bij goed gebruik van de medicatie de klachten persisteren.

Kinderen tot 6 jaar

In deze leeftijdscategorie is de diagnose astma vaak niet met zekerheid te stellen en wordt volstaan met een symptoomdiagnose. Het starten van medicatie onder de 6 jaar heeft daarom in alle gevallen het karakter van een proefbehandeling. Het starten met en de duur van een proefbehandeling is afhankelijk van de ernst, de aard en de duur van de klachten en de leeftijd van het kind. Voor de doseringen zie *tabel 1 en 2*.

Stap 1: Schrijf bij een symptoomdiagnose, zonder aanwijzingen voor een duidelijk astmapatroon, een proefbehandeling voor met een bèta-2-sympathicomimeticum via een dosisaerosol met inhalatiekamer met masker (tot 4 jaar) of mondstuk (vanaf 4 jaar) gedurende één tot twee weken (zie *tabel 1*). Evalueer het effect. Stop de medicatie indien de klachten over zijn.

Stap 2: Heroverweeg de diagnose bij onvoldoende effect en goed gebruik van de medicatie. Als astma de meest waarschijnlijke diagnose blijft, of indien vanaf het begin de diagnose astma het meest waarschijnlijk is, voeg dan een inhalatiecorticosteroid toe gedurende vier tot zes weken (zie *tabel 2*).

Overweeg een proefbehandeling met een inhalatiecorticosteroid ook indien de klachten na het staken van een bronchusverwijderder snel recidiveren. Controleer het kind en verminder bij voldoende effect op geleide van het klinische beeld de dosering inhalatiecorticosteroiden in periodes van twee tot vier weken, tot de minimale dosering waarbij het kind klachtenvrij is. Indien het kind gedurende langere tijd klachtenvrij is, is stoppen met de inhalatiecorticosteroid aanbevolen. Verwijs bij onvoldoende effect van een inhalatiecorticosteroid het kind naar de kinder(long)arts.

Kinderen van 6 jaar en ouder

In deze leeftijdscategorie kan en dient de diagnose astma zo goed mogelijk geobjectiveerd te worden.

Stap 1: Start bij intermitterend optreden van symptomen (eenmaal per week of minder) met een kortwerkend bèta-2-sympathicomimeticum (zie *tabel 1*). Geef bij inspanningsastma 10 tot 15 minuten vóór de inspanning een kortwerkend bèta-2-sympathicomimeticum, één of twee of 2 inhalaties; dit geeft ongeveer 2 uur luchtwegverwijding.

Stap 2: Start bij persisterende symptomen (luchtwegklachten op twee of meer dagen per week) met een inhalatiecorticosteroid (zie *tabel 2*). Bij patiënten met intermitterende symptomen die twee of meer inhalaties van een bronchusverwijderder per dag gedurende één à twee weken nodig hebben, wordt aanbevolen over te stappen op een inhalatiecorticosteroid.

Stap 3: Als bij gebruik gedurende drie maanden van 400 µg budesonide of beclometason of 200-250 µg fluticason of beclometason extrafijn per dag de klachten persisteren en het behandoel niet gehaald is, wordt de reden daarvan nagegaan. Als het kind klachten blijft houden ondanks adequate opvolging van de medicamenteuze en niet-medicamenteuze adviezen en een goede inhalatietechniek, dan is er sprake van ernstig persisterend astma. Dit is een indicatie voor verwijzing naar de kinder(long)arts. Als er sprake is van niet adequaat opvolgen van de medicamenteuze en niet-medicamenteuze adviezen wordt daar passend aandacht aan besteed.

Allergische rhinitis

Epidemiologische onderzoeken tonen aan dat astma en rhinitis vaak samen aanwezig zijn. Indien een kind met astma tevens een allergische rhinitis heeft, is het belangrijk deze rhinitis te behandelen (zie de NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis).³⁸

Tabel 1 Stap 1: kortwerkende bèta-2-sympathicomimetica

leeftijd	≤6 jr	>6 jr
toedieningsvorm	dosisaerosol-inhalatiekamer: – ≤ 4 jr: masker – > 4-6 jr: mondstuk	poederinhalator*
salbutamol	100 µg, zo nodig tot 4 dd 1 à 2 puffs	100-400 µg, zo nodig tot 4 dd 1 inhalatie
terbutaline		250-500 µg, zo nodig tot 4 dd 1 inhalatie
fenoterol		200 µg, zo nodig tot 4 dd 1 inhalatie

*Bij sommige inhalatoren gelden lagere doseringen: raadpleeg het *Farmacotherapeutisch Kompas*.

Tabel 2 Stap 2: inhalatiecorticosteroiden*

leeftijd	≤4 jr	>4 jr ≤6 jr	>6 jr
toedieningsvorm	dosisaerosol-inhalatiekamer met masker	dosisaerosol-inhalatiekamer met mondstuk	poederinhalator† of autohaler
beclometason	100 µg 2 dd 2 puffs	100 µg 2 dd 2 puffs	200 µg 2 dd 1 inhalatie
budesonide	200 µg 2 dd 1 puff	200 µg 2 dd 1 puff	200 µg 2 dd 1 inhalatie
fluticason	50 µg 2 dd 2 puffs	125 µg 2 dd 1 puff	100 µg 2 dd 1 inhalatie
beclometason extrafijn	100 µg 2 dd 1 puff	100 µg 2 dd 1 puff	100 µg 2 dd 1 puff via autohaler

* Start van inhalatiesteroïden heeft in alle gevallen het karakter van een proefbehandeling die 2-4 weken na de start geëvalueerd dient te worden.

† Bij sommige inhalatoren gelden lagere doseringen: raadpleeg het *Farmacotherapeutisch Kompas*.

Controles

Kinderen die een inhalatiecorticosteroid gebruiken, worden tijdens de proefbehandeling of instelfase om de twee tot vier weken gezien. Indien wordt besloten de inhalatiesteroïden te continueren, wordt het kind in de eerste periode van de behandeling ten minste eenmaal per drie maanden gezien. Als het doel van de behandeling gedurende zes maanden gehaald is, wordt de dosering inhalatiecorticosteroiden verminderd. Bij verlaging van de dosering inhalatiecorticosteroiden wordt telkens na drie maanden het effect geëvalueerd. Als er geen verslechtering is opgetreden, wordt de dosering verder verlaagd. Als er wel sprake is van verslechtering, wordt de oorspronkelijke dosering teruggegeven. Als duidelijk is wat de laagste effectieve dosis is, vindt eenmaal per drie tot zes maanden controle plaats. Tijdens deze controles wordt ook de mogelijkheid bekeken om te stoppen met de inhalatiecorticosteroiden. Aanbevolen wordt om ook kinderen met intermitterend astma eenmaal per drie tot zes maanden ter controle te zien. Dit om na te gaan of de diagnose intermitterend astma nog klopt of dat het klachtenpatroon is toegenomen en het medicatiebeleid aangepast moet worden.

Bij deze controles wordt aandacht besteed aan:

- ernst en duur van de klachten (kortademigheid, piepen, hoesten, nachtrust); *streefniveau* is (vrijwel) geen klachten;
- beperkingen in dagelijkse activiteiten zoals schoolbezoek, sport en spel, uitgaan; *streefniveau* is zo normaal mogelijk te functioneren;

- het gebruik van kortwerkende bronchusverwijders; *streefniveau* bij monotherapie is 'zo nodig' en niet vaker dan eenmaal per week, en bij gebruik in combinatie met ICS niet vaker dan tweemaal per week indien de middelen gebruikt worden voor klachten;
- reactie op uitlokkende factoren zoals verkoudheid, weersomstandigheden, seizoensinvloeden, logeren elders, aanwezigheid van een huisdier, roken;
- het naleven van niet-medicamenteuze adviezen en het effect daarvan;
- inhalatietechniek en therapietrouw, vooral bij falen van de therapie;
- bespreking van het beleid bij toename van de klachten;
- roken, zowel actief als passief;
- school- en beroepskeuze;
- bij een nieuwe patiënt van 6 jaar en ouder: longfunctieonderzoek (flowvolumecurve met FEV₁ en FVC) ter bevestiging van de diagnose.¹⁸ Routinematig longfunctieonderzoek bij controles wordt niet aanbevolen.

Zelfbehandeling en zelfcontrole

Met ouders en kinderen die adequaat met de aandoening en medicatie omgaan, kunnen afspraken gemaakt worden over zelf starten of ophogen van kortwerkende bronchusverwijders bij een exacerbatie. Afgesproken wordt dat ze contact opnemen als de middelen onvoldoende effect hebben bij een exacerbatie. Het verdubbelen van de dosering ICS bij een exacerbatie lijkt niet zinvol en wordt niet aangeraden.³⁹ Zelfbehandeling en zelfcontrole bij patiënten met ernstig astma kan zinvol zijn.⁴⁰

Verwijzing/consultatie

In de onderstaande situaties wordt consultatie van of verwijzing naar de kinder(long)arts aanbevolen.

Diagnostische problemen

Aanwijzing voor een andere chronische aandoening, zoals tracheo- of bronchomalacie, cystische fibrose of aangeboren afwijkingen van hart of grote vaten, is een reden om het kind te verwijzen voor nadere diagnostiek en beoordeling en/of een behandeladvies. Een deel van deze kinderen zal vanwege de medische voorgeschiedenis al bij de kinderarts bekend zijn.

Geen of onvoldoende verbetering op therapie

Bij kinderen tot 6 jaar met een symptoomdiagnose astma die onvoldoende verbeteren na een medicamenteuze therapie van zes weken, of eerder – afhankelijk van de leeftijd en van aard en ernst van de klachten – is er een reden voor verwijzing, met als vraagstelling nadere diagnostiek en behandeladvies.

Gedeelde zorg huisarts en kinder(long)arts

- Bij kinderen jonger dan 1 jaar die op grond van het klachtenpatroon inhalatiecorticosteroiden nodig hebben.
- Bij kinderen ouder dan 6 jaar wordt medebehandeling aanbevolen als met een matige dosis inhalatiecorticosteroiden (400 µg budesonide/beclometason of 250 µg fluticason of 200 µg beclometason extrafijn per dag) ondanks adequate zorg het behandeldoel niet gehaald wordt (overgang naar stap 3: medicatie).
- Medebehandeling wordt ook aanbevolen bij zodanig instabiel astma dat in de voorafgaande twaalf maanden meer dan één ziekenhuisopname of meer dan één predniso(lo)nkuur wegens astma nodig was.
- Kinderen met de symptoomdiagnose astma of met de diagnose astma bij wie de behandeling gecompliceerd wordt door een andere chronische aandoening waarbij steroïden geïndiceerd zijn, zoals (ernstig) eczeem.
- Kinderen met ernstig astma die ondanks optimale zorg aanzienlijke beperkingen ondervinden, komen in aanmerking voor een gecombineerde aanpak (medisch, verpleegkundig, fysiotherapeutisch en psychologisch) zoals die gegeven wordt in een astmacentrum. De indicatie daarvoor zal door de kinder(long)arts gesteld worden.

Richtlijnen acuut ernstig astma

De huisarts inspecteert het kind en onderzoekt de longen, en gaat vervolgens de oor-

zaak van de exacerbatie na (infectie, het op eigen initiatief staken of minderen van de medicatie) of overweegt een andere oorzaak voor de kortademigheid dan astma. Bij een beperkt aantal patiënten kan een exacerbatie binnen korte tijd leiden tot (toename van) kortademigheid in rust of zelfs tot respiratoire insufficiëntie.

Criteria voor acute ernstige kortademigheid zijn, naast expiratoir piepen en een verlengd expirium:

- intrekkingen intercostaal, neusvleugelen;
- ongelijkmatig inspiratoir ademgeruis (verminderd of afwezig ademgeruis bij zeer ernstige dyspneu);
- tachypneu (bij zeer ernstige dyspneu neemt ademfrequentie weer af!);
- gebruik van hulpademhalingspierspieren;
- tachycardie;
- cyanose (dit is een laat symptoom en bij inspectie moeilijk vast te stellen).

Behandeling van acute ernstige dyspneu (zie tabel 3)

Stap 1: Geef een bèta-2-sympathicomimeticum per inhalatiekamer.⁴¹ Wacht het effect van de medicatie ter plaatse af (binnen half uur te verwachten).

Stap 2: Geef bij kortdurende of onvolledige verbetering een orale predniso(lo)nkuur en instructies voor het gebruik van bronchusverwijders gedurende de eerstvolgende 24 uur (bijvoorbeeld inhalatie elke drie uur via een inhalatiekamer). Controle vindt de volgende dag plaats.⁴²

Verwijzing vindt plaats bij:

- uitblijven van voldoende verbetering binnen een half uur bij adequate behandeling;
- alarmsymptomen (uitputting, cyanose, bewustzijnsdaling), met spoed;
- onvoldoende zorgmogelijkheden in de eerstvolgende 12 tot 24 uur;
- een exacerbatie die de volgende dag ondanks adequaat ingestelde medicatie onvoldoende verbetert;
- een ziekenhuisopname wegens astma of een zeer ernstig verlopen exacerbatie in de voorafgaande twaalf maanden.

De frequentie van de controles na het eerste contact worden mede bepaald door de ernst en duur van de klachten voorafgaand aan het consulteren van de huisarts, (de duur van) het effect van de door de ouders gegeven bronchusverwijders en het beloop van eerdere exacerbaties. Als het effect van bèta-2-sympathicomimetica minder is of korter aanhoudt, is de ontstekingsreactie ernstiger en bestaat er meer noodzaak voor

Tabel 3 Medicamenteuze therapie van acuut ernstig astma

middel	toedieningsvorm en dosis	opmerkingen
bèta-2-sympathicomimeticum*, bijvoorbeeld salbutamol	dosisaerosol per inhalatiekamer; 100 µg 4-8 puffs (1-2 puffs per keer in inhalatiekamer)	herhaal inhalaties na een kwartier; verwijs bij geen verbetering binnen half uur inens stoppen, geleidelijk minderen niet nodig
prednis(ol)on	tablet; bij zuigelingen en peuters drank (5 mg/ml) 1-2 mg/kg lichaamsgewicht (max. 40 mg/dag) gedurende vijf dagen	

* Eventueel per vernevelaar: 5 mg/ml; < 4 jaar 0,5 ml; ≥ 4 jaar 1 ml.

een nauwkeurige follow-up, het geven van orale steroïden en/of consultatie van een kinderarts.

Spreek bij voldoende verbetering in ieder geval de volgende dag een controle af. Evalueer de klachten en beperkingen, en onderzoek de longen. Ga de reden van de exacerbatie na, let vooral op de therapietrouw, de inhalatietechniek en luxerende factoren. Stel het beleid van voor de exacerbatie eventueel bij, start met inhalatiecorticosteroïden als deze nog niet gebruikt werden. Bij kinderen tot 1 jaar kan een (eerste) astma-aanval moeilijk te onderscheiden zijn van acute bronchiolitis (als gevolg van een virale luchtweginfectie door bijvoorbeeld het RS-virus). Voor het beleid bij acute bronchiolitis zie de NHG-Standaard Acuut hoesten.

Totstandkoming

In januari 2005 begon een werkgroep van zeven huisartsen, één kinderlongarts en één socioloog met de herziening van de NHG-Standaard Astma bij kinderen. De werkgroep bestond uit de volgende werkgroepleden: prof.dr. P.J.E. Bindels, huisarts te Ouderkerk a/d Amstel en als hoogleraar Huisartsgeneeskunde verbonden aan het AMC-UvA, dr. J.C. van der Wouden, onderzoekskoördinator verbonden aan het Erasmus MC, drs. B.P. Ponsioen, huisarts te Brielle en als universitair docent verbonden aan de afdeling Huisartsgeneeskunde van het Erasmus MC, dr. P.L.P. Brand, als kinderlongarts verbonden aan de Isala-klinieken te Zwolle, drs. P.L. Salomé, huisarts te IJsselstein, dr. W. van Hensbergen, huisarts te Amsterdam, drs. P.A. van Hasselt, huisarts te Gieten, drs. T. Steenkamer, huisarts te Amsterdam.

In mei 2006 werd commentaar gevraagd aan vijftig huisartsen, waarvan de adressen willekeurig uit het NHG-ledenbestand waren getrokken. Als referenten traden op: prof.dr. W.M.C. van Aalderen, dr. A.A.P.H. Vaessen-Verberne en dr. E.E.M. van Essen- Zandvliet, kinderlongartsen, A.C. van Loenen, klinisch farmacoloog en hoofdredacteur van het *Farmacotherapeutisch Kompas*, M. Danz, als apotheker verbonden aan *Farmacotherapeutisch Kompas* en de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS). Vermelding als referent betekent overigens niet dat iedere referent de standaard op elk detail onderschrijft.

Op basis van het ontvangen commentaar werd een aantal wijzigingen in de ontwerpstandaard aangebracht. In juli 2006 werd de conceptstandaard door de NHG-Autorisatiecommissie beoordeeld en geautoriseerd.

De begeleiding van de werkgroep en de eindredactie berustten bij dr. M.H. Grol, huisarts en wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap van het NHG.

© 2006 Nederlands Huisartsen Genootschap

Noten

Noot 1

Epidemiologie

Astma bij kinderen komt veel voor. De tweede nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartsenpraktijk laat de volgende cijfers zien (zie tabel 4) [Van der Linden 2004]. Aangezien de diagnose astma bij 0- tot 6-jarigen moeilijk gesteld kan worden, zullen in de genoemde getallen veel kinderen met de symptoomdiagnose astma zitten, bij wie later niet de diagnose astma gesteld kan worden. Uit populatieonderzoek blijken echter hogere cijfers. Zo laat een Brits onderzoek bij een representatieve groep 5- tot 17-jarige Britse kinderen (n = 5472) zien dat 15% in het voorafgaande jaar minstens één episode met piepen had [Strachan 1994].

De prevalentie van astma bij kinderen zou in de afgelopen decennia zijn toegenomen. In buitenlandse onderzoeken waarbij vroegere bevolkingsonderzoeken onder kinderen van 10 tot 25 jaar later herhaald werden, in dezelfde streek met dezelfde methoden, werden hogere prevalentiecijfers gevonden [Strachan 1994, Anderson 1994, Peat 1994, Burr 1989]. Ook een review uit 2000 van Nederlandse onderzoeken naar het percentage basisschoolkinderen met astmatische klachten in 1984/85 en in 1994/95 laat een toegenomen prevalentie zien. Zo is de prevalentie van recente kortademigheid met 107% toegenomen (van 4,2% naar 8,6%), van recent piepen op de borst met 16% (van 10,6% naar 12,4%), van recente aanvallen van kortademigheid met piepen op de borst met 17% (van 5,3% naar 6,2%) en van chronisch hoesten met 259% (van 1,1% naar 3,8%) tot 272% (van 3,1% naar 11,7%). De prevalentie van de door een dokter gestelde diagnose astma was toegenomen met 120% (van 2,8 naar 6,2%) [Van der Wal 2000]. Maziak et al. laten een trend tot stijging in symptomen zien van astma, allergische rhinitis en atopisch eczeem en in diagnoses tussen 1994/1995 en 1999/2000 bij zowel 6- tot 7-jarigen als 13- tot 14-jarigen [Maziak 2003].

Dat de meest recente cijfers – verkregen op grond van vragenlijsten – hoger zijn dan de oude, kan onder meer het gevolg zijn van toegenomen kennis en daarmee samenhangende herkenning van astmasymptomen. De onderzoekers die Nederlandse onderzoeken reviewden, bestrijden dit [Van der Wal 2000]. Zij geven aan dat de testomstandigheden vergelijkbaar zijn. Daarnaast geven

Tabel 4 Incidentie en prevalentie van astma per 1000 kinderen in de huisartsenpraktijk, uitgesplitst in geslacht en leeftijdsgroepen, gebruikmakend van de ICPD code R96: astma

	M <1 jaar	V <1 jaar	M 1-4 jaar	V 1-4 jaar	M 5-14 jaar	V 5-14 jaar
incidentie	84,7	49,6	22,5	15,8	10,2	8,2
prevalentie	139,7	81,7	66,4	43,5	44,3	33,1

zij aan dat tegenover een toegenomen kennis over en herkenning van astma bij kinderen betere behandel mogelijkheden staan. Hierdoor zouden meer kinderen met astma klachtenvrij zijn, waardoor de betreffende ouders geen klachten meer rapporteren.

Zeer recent onderzoek laat zien dat er een afvlakking aan het optreden is in de stijging van de prevalentie van astma bij kinderen [Anderson 2004, Robertson 2004, Van Schayck 2005].

Noot 2

Definitie symptoomdiagnose astma

De werkgroep heeft gekozen voor de symptoomdiagnose 'recidiverend piepen al dan niet met hoesten' in plaats van de symptoomdiagnose 'recidiverend hoesten, piepen en/of volzitten' zoals vermeld in de vorige versie van deze standaard. Dit omdat volzitten een term is die in de internationale en nationale literatuur niet gebruikt wordt. Hoesten alleen wijst niet op astma.

Noot 3

Niet alles wat piept heeft astma

In de jaren zeventig en tachtig werd verondersteld dat alle zuigelingen en peuters die piepen, hoesten en volzitten, astma hadden. Sinds begin jaren negentig wordt echter geopperd dat onder deze kinderen subcategorieën te onderscheiden zijn [Silverman 1993]. Verschillende onderzoeken ondersteunen dit [Oswald 1994, Godden 1994, Wilson 1990, Wilson 1992]. In een prospectief onderzoek werden 1246 kinderen vanaf hun geboorte zes jaar gevolgd; van 826 van hen werden de benodigde data verkregen [Martinez 1995]. De kinderen werden onderverdeeld naar al dan niet piepen in de eerste drie levensjaren of al dan niet piepen in het zesde levensjaar. Ruim een derde maakte in de eerste drie levensjaren minstens één episode met piepen door, bijna de helft deed dat de eerste zes jaren. Van de groep met piepen in de eerste drie levensjaren was 60% klachtenvrij op 6-jarige leeftijd. Kenmerken van de groep die klachtenvrij was: een rokende moeder, geen astma bij de moeder en ontbreken van allergie. Kenmerken van de kinderen die op 6-jarige leeftijd niet klachtenvrij waren: frequentier piepen tijdens de eerste levensjaren dan de eerste groep en dan vaker zonder voorafgaande verkoudheid, astma bij de moeder en een rokende moeder. Naar aanleiding van deze onderzoeken stellen Brand et al. voor om kinderen met recidiverend hoesten en piepen in de eerste levensjaren te categoriseren in twee subgroepen: voorbijgaand recidiverend piepen en persisterend piepen [Brand 1997b]. Het effect van inhalatiecorticosteroiden zou bij kinderen met recidiverend piepen minder zijn dan bij allergisch astma [Wilson 1990, Connert 1993, Wilson 1995]. Zij raden daarom aan deze medicatie alleen in ernstige gevallen aan deze groep voor te schrijven.

Conclusies Bij 0- tot 6-jarigen met recidiverend hoesten en piepen lijken twee subgroepen onderscheiden te kunnen worden: voorbijgaand recidiverend piepen (met frequente aanvallen al in de eerste levensjaren, meestal in aansluiting op een verkoudheid, geen aanwijzingen voor atopie, geen belaste familieanamnese) en allergisch astma (aanvallen ook zonder voorafgaande verkoudheid, met aanwijzingen voor atopie en een belaste familieanamnese). Omdat er echter veel overlap bestaat tussen deze groepen en er geen objectieve criteria noch bruikbare valide tests bestaan, kan dit onderscheid in de dagelijkse praktijk niet betrouwbaar gemaakt worden. Bovendien is het de vraag of het beleid voor de ene subgroep gedurende die eerste jaren essentieel anders zal moeten zijn dan voor de ander.

Noot 4

Beloop van astmaklachten

Van 316 kinderen met astma op 7-jarige leeftijd had 28 jaar later 42% de laatste drie jaar geen klachten meer (twee derde van de kinderen met

wheezy bronchitis versus een vijfde van de kinderen met astma). Van de kinderen met frequente astma-aanvallen was slechts 10% 28 jaar later klachtenvrij [Oswald 1994]. In een ander onderzoek werden 7-jarigen gescreend op astma en werd het onderzoek 25 jaar later herhaald bij een aselecte steekproef (n = 750) [Jenkins 1994]. Een kwart van diegenen die destijds astma hadden, rapporteerde astma op volwassen leeftijd, tegen 11% van de andere groep. Risicofactoren voor astma op volwassen leeftijd waren: ernstig astma op de kinderleeftijd, begin van de klachten na het tweede levensjaar, eczeem op de kinderleeftijd, vrouwelijk geslacht en ouders met astma. Een geboortecohort uit 1958 werd tot op 33-jarige leeftijd gevolgd; van bijna een derde werden op 7-, 11-, 16-, 23- en 33-jarige leeftijd opnieuw gegevens verzameld [Strachan 1996]. Een kwart van degenen met piepen of *wheezy bronchitis* in de eerste zeven levensjaren had nog episodes met piepen op 33-jarige leeftijd. Atopie was een sterke risicofactor voor het beginnen van episodes met piepen op elke leeftijd; atopie en roken waren de sterkste risicofactoren voor het terugkeren van piepen op volwassen leeftijd na een klachtenrijke periode gedurende de puberteit. Onderzoek van Roorde et al. naar de prognose van astma bij 6- tot 14-jarigen toonde aan dat de kans op persisterend astma groter is bij meisjes, bij ernstige symptomen en slechtere longfunctie op de kinderleeftijd, maar onafhankelijk is van het voorkomen van atopie bij eerstegraads familieleden of bij het kind zelf [Roorde 1993]. Onderzoek van Vonk et al. laat zien dat het percentage remissie op latere leeftijd afhankelijk is van de gekozen criteria. Het onderzoek werd verricht bij 119 kinderen met astma die op de leeftijd van 32 tot 42 jaar opnieuw werden onderzocht. Slechts 22% vertoonde complete remissie. Complete remissie werd gedefinieerd als: geen astmasymptomen, geen gebruik van inhalatiecorticosteroiden, normale longfunctie en afwezigheid van bronchiale hyperreactiviteit. Wanneer remissie alleen werd gedefinieerd op basis van de criteria geen astmasymptomen en geen gebruik van inhalatiecorticosteroiden dan zou 52% van de groep geen klachten meer hebben [Vonc 2004]. Uit gegevens van een longitudinaal registratieproject in de huisartsenpraktijk (CMR Nijmegen) bleek dat van degenen bij wie op 0- tot 4-jarige leeftijd de diagnose astma was gesteld na twee jaar ruim 60% al niet meer als zodanig bekend was bij de huisarts, en na tien jaar 80% [Bottema 1993]. Een ander onderzoek uit dezelfde bron liet echter zien dat, toen op latere leeftijd (10 tot 23 jaar) met vragenlijsten en longfunctie-onderzoek werd gescreend op astma (klachten en óf wel verminderde longfunctie óf wel bronchiale hyperreactiviteit) ruim 45% van de kinderen bij wie op 0- tot 4-jarige leeftijd de diagnose astma was gesteld op die latere leeftijd nog astma had [Kolnaar 1994].

Conclusies Ongeveer de helft tot twee derde van de kinderen met astma 'groeit er overheen' [Sears 1994]. De kans op persisteren van astma of terugkeer van astma op latere leeftijd is groter bij ernstig astma op de vroege kinderleeftijd, begin van de astma na het tweede levensjaar, verminderde longfunctie en verhoogde bronchiale hyperreactiviteit op die leeftijd, en bovendien bij roken en vrouwelijk geslacht en mogelijk atopie bij het kind zelf of eerstegraads familieleden [Jenkins 1994; Strachan 1996].

Noot 5

Doelstelling behandeling van astma bij kinderen

Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket guide for asthma management and prevention in children: A pocket guide for physicians and nurses. Updated 2005. <http://www.ginasthma.com>.

Noot 6

Verskil in astmaprevalentie tussen jongens en meisjes en mannen en vrouwen

Astma ontstaat meestal op de peuterleeftijd

of de basisschoolleeftijd. Jongens ontwikkelen bijna tweemaal zo vaak astma als meisjes tot de leeftijd van 16 jaar [Schaubel 1996, Gissler, 1999, Berhane 2000]. Rond de puberteit ontwikkelen meer meisjes dan jongens astma [Strachan 1996, Abrahamson 1996]. Vrouwen hebben vaker een ernstiger vorm van astma dan mannen [Wenzel 2003]. Over de oorzaken van deze verschillen bestaat een aantal hypothesen. Zo blijken veel meer jongens dan meisjes een atopische constitutie te hebben, en atopie is een van de risicofactoren voor het ontwikkelen van astma. Daarnaast zouden de luchtwegen bij jongsten opzichte van hun longcapaciteit kleiner zijn dan bij meisjes. Een mogelijke oorzaak voor het feit dat astma na de puberteit meer bij vrouwen voorkomt dan bij mannen, en vaak ook in een ernstiger vorm, zou de verandering in hormonale status bij vrouwen zijn. Meer onderzoek is echter nodig om achter de exacte rol van deze geslachtsverschillen te komen.

Noot 7

Etniciteit en astma

Gorissen et al. hebben met behulp van een vragenlijst bij 3345 kinderen uit groep 2 en 8 van het basisonderwijs in de gemeente Utrecht onderzocht of luchtwegklachten en een positieve astma-index (twee of meer van de vijf vragen over luchtwegklachten positief beantwoord) in Utrecht meer voorkomen dan elders, of relevante verschillen binnen de stad Utrecht bestaan en of er aanknopingspunten voor preventie kunnen worden gevonden. In groep 2 bleek 8,9% van de kinderen een positieve astma-index te hebben en 6,7% van de kinderen in groep 8. Nederlandse (9,1%) en Surinaamse/Antilliaanse kinderen (11,2%) hadden vaker een positieve astma-index dan Turkse (6,3%) en Marokkaanse kinderen (6,4%) [Gorissen 1999].

Ook uit buitenlands onderzoek blijkt dat etniciteit een rol speelt bij atopie en astma. Hjert et al. vergeleken in Zweden de prevalentie van atopische aandoeningen onder Turken, geboren in Turkije en naar Zweden geëmigreerd, en Chilenen, geboren in Chili en naar Zweden geëmigreerd, met de prevalentie onder Zweedse inwoners. De onderzoeksgroep bestond uit 1734 volwassenen in de leeftijd van 27 tot 60 jaar en 2964 kinderen in de leeftijd van 3 tot 15 jaar. In de Chileense populatie hadden zowel de volwassenen als hun kinderen de hoogste oddsratio's voor atopische aandoeningen in vergelijking met de Zweedse en de Turkse populatie. In de Turkse populatie hadden zowel de volwassenen als hun kinderen de laagste oddsratio's voor allergische rhinitis, de kinderen hadden bovendien de laagste oddsratio's voor eczeem. Het risico voor het krijgen van een atopische aandoening was lager in de Turkse populatie dan in de Chileense. Dit onderzoek laat zien dat verschillen in etniciteit gepaard gaan met verschillen in prevalentie van atopische aandoeningen [Hjert 2000].

Netuveli et al. hebben een meta-analyse verricht van onderzoeken naar etnische variatie in de frequentie en morbiditeit van astma en het daarmee gepaard gaande gebruik van medische voorzieningen in Engeland. Dertien onderzoeken zijn geïnccludeerd. Onderzoeken die over kinderen gingen, lieten zien dat de frequentie van symptomen passend bij astma lager is bij Zuid-Aziatische kinderen dan bij witte en zwarte kinderen (*pooled rate* voor piepen in de afgelopen twaalf maanden: Zuid-Aziatische kinderen 9,6%, (95%-BI 8,0-11,2%), zwarte kinderen 16,2% (95%-BI 12,8-19,6%), blanke kinderen 14,6% (95%-BI 4,6-16,7%). De *pooled rate* voor de doktersdiagnose astma vertoonde eenzelfde patroon: Zuid-Aziatische kinderen 7,6% (95%-BI 3,7-11,4%), zwarte kinderen 15,0% (95%-BI 3,5-26,5%) en blanke kinderen 10,6% (95%-BI 4,6-16,7%) [Netuveli 2005].

Noot 8

Effect van roken van moeder tijdens de zwangerschap op het ongebooren kind

Een aantal onderzoeken toont aan dat roken

tijdens de zwangerschap een nadelig effect heeft op de longfunctie in de eerste levensjaren en mogelijk ook op latere leeftijd [Tagger 1995, Martinez 1995, Strachan 1996, Skorge 2005]. Vooral de tweede helft van de zwangerschap lijkt een kritische periode; kinderen van wie de moeder vroeg in de zwangerschap stopte met roken hadden minder respiratoire morbiditeit dan kinderen van wie de moeder bleef roken [Ahlsen 1993, Gilliland et al. onderzochten bij 5762 schoolkinderen het effect van zowel roken van de moeder tijdens de zwangerschap als passief roken van het kind na de geboorte. Roken van de moeder tijdens de zwangerschap ging gepaard met een significante toename van astma bij het kind. Passief roken door het kind na de geboorte ging vooral gepaard met piepen, zonder dat de diagnose astma werd gesteld [Gilliland 2001].

Noot 9 Effect van roken van ouders/verzorgers op kinderen

Roken van ouders (ook de vader) of verzorgers leidt tot meer respiratoire morbiditeit bij kinderen met astma. Op grond van een systematisch literatuuronderzoek komen Strachan en Cook tot de conclusie dat kinderen met astma van wie de ouders roken gemiddeld meer klachten hebben dan kinderen van wie de ouders niet roken [Strachan 1998]. In een Amerikaans onderzoek bleken kinderen opgenomen in verband met een acute exacerbatie na hun ontslag langzamer te herstellen wanneer er thuis gerookt werd [Abulhosh 1997]. Desondanks komen veel kinderen met astma in aanraking met tabaksrook. In een recent onderzoek onder kinderen met astma van 6 tot 18 jaar bleek ongeveer een derde van de kinderen thuis aan tabaksrook te worden blootgesteld [Bueving 2004]. Het argument dat het slecht is voor de kinderen blijkt niet voldoende om ouders te laten stoppen met roken [Irvine 1999].

Noot 10 Effect allergeenarm dieet van moeder tijdens de zwangerschap

Kramer en Kakuma hebben in een meta-analyse het effect onderzocht van een allergeenarm dieet tijdens de zwangerschap en de borstvoeding op het ontstaan van atopische aandoeningen (atopisch eczeem, allergische rhinitis en urticaria) bij het kind. Vier onderzoeken werden geïncludeerd met 451 deelnemers. De resultaten laten geen beschermend effect zien op atopisch eczeem bij kinderen gedurende de eerste twaalf tot achttien maanden [Kramer 2003]. Er is geen bewijs dat een hypoallergeen dieet door de moeder tijdens de zwangerschap een preventief effect heeft [Muraro 2004, Kramer 2003]. Het effect van een preventief dieet tijdens de borstvoedingsperiode is (nog) niet duidelijk. **Conclusie** Voor een allergeenvrij dieet tijdens de zwangerschap kan geen positief advies gegeven worden, maar mogelijk wel voor een allergeenvrij dieet tijdens de lactatie.

Noot 11 Effect van borstvoeding op de ontwikkeling van allergische aandoeningen

In een review van observationele onderzoeken (vijftien onderzoeken, ruim 15.500 kinderen) is gekeken naar de invloed van het krijgen van uitsluitend borstvoeding (gedurende de eerste vier tot zes levensmaanden) op het risico op het ontwikkelen van een allergische aandoening zoals atopische dermatitis, astma en allergische rhinitis. Van alle onderzochte maatregelen bleek borstvoeding voor kinderen met een hoog risico op een allergische aandoening het meest geassocieerd te zijn met een verlaging van het risico op het ontwikkelen van een allergie [Muraro 2004]. Uit een overzicht van Friedman bleek dezelfde associatie [Friedman 2005]. Een meta-analyse van Gdalevich et al. (twaalf prospectieve onderzoeken, 8183 kinderen) gaf aan dat borstvoeding gedurende de eerste maanden na de geboorte

samengaat met een afgenomen risico op het ontstaan van astma en eczeem. Dit effect was vooral aanwezig bij kinderen bij wie allergieën in de familie voorkwamen [Gdalevich 2001]. De review van Oddy laat een overzicht zien van de hypothetische mechanismen waardoor borstvoeding een beschermend effect kan hebben op het ontstaan van astma [Oddy 2004].

Sears et al. lieten echter zien dat een mogelijk preventief effect van borstvoeding op lange termijn niet aanhoudt, en dat er zelfs een grotere kans op allergie en astma is na één maand uitsluitend borstvoeding. Het onderzoek bestond uit een cohort van 1037 kinderen, geboren tussen april 1972 en maart 1973 in Nieuw-Zeeland, die gedurende 26 jaar werden gevolgd. Van deze kinderen hadden er 504 (49%) gedurende vier weken of langer borstvoeding gehad, de overige 533 kinderen (51%) hadden in het geheel geen borstvoeding gekregen. Van de kinderen die borstvoeding hadden gehad, waren er meer allergisch voor huisstofmijt, katten en graspollen dan van de kinderen die geen borstvoeding hadden gekregen. Bovendien hadden in de borstgevoede groep meer kinderen astma [Sears 2002]. Een zeer recent onderzoek van Burgess et al. onder 7223 vrouwen in Australië laat zien dat het geven van borstvoeding gedurende vier maanden of langer niet geassocieerd is met een toe- of afname van astma bij hun kinderen op 14-jarige leeftijd [Burgess 2006].

Voor alle onderzoeken geldt dat vertekening niet kan worden uitgesloten; het is zeer wel mogelijk dat juist moeders met een atopische aanleg eerder geneigd zijn langdurig borstvoeding te geven (NHG-Standaard Zwangerschap en kraamperiode).

Noot 12 Effect van vaccinaties op de ontwikkeling van astma

Een overzichtsartikel van Rümke en Visser laat zien dat in een aantal gecontroleerde epidemiologische onderzoeken geen aanwijzingen werden gevonden dat vaccinaties met DKTP en BMR het ontstaan van allergische ziekten bevordert [Rümke 2004].

Noot 13 Uiting van allergische rhinitis bij peuters en jonge kinderen

Peuters en kinderen op de basisschoolleeftijd met een allergische rhinitis hebben vaak klachten van een hardnekkig verstopte neus ('altijd verkouden'), malaise en hoesten [De Jong 2005]. Ook slecht slapen, rode ogen en blauwe wallen onder de ogen kunnen tekenen zijn van een allergische rhinitis of rhinoconjunctivitis. Vooral bij kinderen met een positieve familieanamnese voor allergie kan een allergische rhinitis al op jonge leeftijd optreden. Een allergische rhinitis bij jonge kinderen is vaak het gevolg van een allergie voor huisstofmijt.

Noot 14 Normaalwaarden van ademfrequentie en hartfrequentie bij kinderen

Om bij kinderen de ademfrequentie betrouwbaar te kunnen vaststellen, moet deze minimaal gedurende een minuut geobserveerd worden.

Tabel 5 Normaalwaarden van ademfrequentie en hartfrequentie per leeftijdscategorie

leeftijd (in jaren)	ademfrequentie per minuut	hartfrequentie per minuut
<1	30-40	110-160
1-2	25-35	100-150
2-5	25-30	95-140
5-12	20-25	80-120
>12	15-20	60-100

Noot 15 Beschrijving van longgeluiden

Een eenduidige omschrijving van de longgeluiden draagt ertoe bij dat de bevindingen bij auscultatie van de longen door verschillende artsen vergelijkbaar zijn. Een verlengd expirium is een expirium dat minstens even lang is als het inspirium bij een normale, niet geforceerde ademhaling. Rhonchi zijn bijgeruisen met een continu karakter. Ze worden onderscheiden in hoogfrequente (fluitende, piepende) en laagfrequente (brommende) rhonchi [Bakker 1990, Jansveld 1991].

Noot 16 Allergologisch onderzoek bij kinderen jonger dan 4 jaar

In een retrospectief cohortonderzoek is onderzocht hoeveel keren allergologisch onderzoek is verricht bij kinderen jonger dan 4 jaar en wat de uitkomsten hiervan waren. De kinderen waren verzeend naar de kinderarts wegens recidiverend hoesten en piepen. Bij 44 (45%) van de 97 patiënten (58 jongens, 39 meisjes, mediane leeftijd 13 maanden) was allergologisch onderzoek verricht. Bij 15 van deze 44 kinderen (34%) was sensibilisatie aangetoond. Kinderen die 3 jaar of ouder waren of klachten van eczeem of rhinitis hadden tussen de verkoudheidsperiodes in, hadden statistisch significant vaker specifieke antilichamen dan kinderen die jonger waren of deze klachten niet hadden [Van Velzen 2004].

In 27 huisartspraktijken is onderzoek gedaan naar het IgE-gehalte in het bloed bij 654 kinderen in de leeftijd van 1 tot 4 jaar die hun huisarts bezochten met persisterende hoestklachten (>5 dagen). Ouders vulden een vragenlijst in met potentiële risicofactoren voor het ontwikkelen van astma. Een groep kinderen met een positieve specifieke IgE-score en een groep kinderen met een negatieve specifieke IgE-score werden gevolgd tot ze 6 jaar oud waren en kon worden vastgesteld of ze astma hadden of niet. Een positieve RAST-bepaling bij kinderen van 1 tot 4 jaar gaf een toegevoegde waarde aan de anamnese. Een negatieve RAST-bepaling maakte de diagnose astma minder waarschijnlijk. Gebaseerd op anamnese alleen was de voorafkans op astma (27%) terug te brengen naar 6% of te verhogen naar 76%, gebaseerd op anamnese en een positieve RAST-test werd dit respectievelijk 1% en 95% [Eysink 2005].

In dezelfde onderzoekspopulatie is onderzocht welke factoren voorspellend zijn voor het bestaan van een allergische sensibilisatie bij kinderen tussen 1 en 4 jaar die met persisterende hoestklachten bij de huisarts komen en bij wie het zinvol kan zijn om een RAST-test te doen. Van de groep van 640 kinderen hadden 83 (13%) kinderen een positieve IgE-score. Voorspellende factoren voor een positieve RAST-bepaling waren: leeftijd tussen de 3 en 4 jaar, eczeem bij het kind, positieve familieanamnese voor huisstofmijallergie, broers of zussen met een pollenallergie en roken door de ouders. Is slechts een van deze factoren aanwezig, dan is de kans op een positieve IgE-test <25% en is het niet zinvol deze uit te voeren [Eysink 2004].

Conclusie Bij verdenking op de diagnose (allergisch) astma bij kinderen onder de 6 jaar kan het aanvragen van een RAST-test zinvol zijn. Een positieve test op inhalatieallergenen maakt de diagnose waarschijnlijker en rechtvaardigt een gericht medicamenteus beleid. Een negatieve test op inhalatieallergenen maakt de diagnose astma minder waarschijnlijk en rechtvaardigt in eerste instantie een afwachtend beleid.

Noot 17 Allergietests

Met de multi-RAST-test wordt onderzocht of er IgE-antistoffen zijn tegen de belangrijkste inhalatieallergenen: huisstofmijt, boom-, gras- en kruidpollen, schimmels en epidermale producten van kat, hond en paard. Antistoffen tegen epidermale producten van knaagdieren worden hiermee

niet aangetoond en tests daarop moeten apart aangevraagd worden.

De huidtest is even sensitief als de multi-RAST-test. Deze standaard beveelt uit praktische overwegingen de huidtest niet aan. De arts moet de priktechniek goed beheersen, de huid moet vrij zijn van eczeem of andere huidafwijkingen, de verschillende allergeensubstanties zijn beperkt houdbaar en men moet voorzorgsmaatregelen nemen tegen een eventuele anafylactische reactie.

Verschillende onderzoeken laten een relatief lage prevalentie zien van het gezamenlijk voorkomen van voedselallergie en astma: tussen 2,6 en 8,5%. De diagnose voedselallergie werd in alle onderzoeken gesteld met behulp van huidpriktest of een RAST-test, waarbij als gouden standaard de eliminatie/provocatietest werd genomen. Maar indien de combinatie van astma en voedselallergie aanwezig was, gold dit als een sterke predictor voor toekomstige ernstige allergische reacties (respiratoire of anafylactische reactie).

Vergeleken met niet-astmatische kinderen hadden kinderen met astma een veertienmaal hoger risico op ernstige allergische reacties. Het betreft dan vaak een reactie op koemelk, kippenwit of noten, waarbij aerogene overdracht ook mogelijk is [Baena-Cagnani 2001, Leung 2002, Roberts 2003, Spergel 2005, Penard-Morand 2005, Rance 2003, Macdougall 2002, Anonymus 2005].

Noot 18

De rol van longfunctie bij diagnostiek en behandeling

Nair et al. onderzochten bij 367 kinderen of het verrichten van een longfunctiemeting het behandelbeleid bij kinderen met astma beïnvloedt ten opzichte van het beleid dat voorgesteld wordt indien alleen voorgeschiedenis, anamnese en lichamelijk onderzoek werden verricht [Nair 2005]. De behandelaars stelden eerst hun beleid op en kregen daarna pas de longfunctiemetingen te zien. Gedocumenteerd werd wanneer de longfunctiemetingen het beleid achteraf veranderden. De deelnemers bleken zonder longfunctiemeting de mate waarin de astma onder controle leek te overschatten. Deze overschatting kan leiden tot een suboptimale behandeling.

Brand en Roorda laten in een overzichtartikel zien welke vormen van longfunctieonderzoek nuttig zijn en welke niet [Brand 2003]. Zij raden af om routinematig thuis de piekstroom te laten bijhouden. Veranderingen in de piekstroom komen niet overeen met veranderingen in het astmabeloop, uitgedrukt in symptomen, longfunctie en bronchiale hyperreactiviteit. Piekstroomdagboeken worden vaak onnauwkeurig bijgehouden en zelfmanagementprogramma's zijn zonder piekstroommetingen even effectief als met piekstroommetingen. Piekstroommetingen zouden nog wel zinvol zijn wanneer de diagnose nog onzeker is, voor het herkennen van triggers voor astma-exacerbaties en voor kinderen die hun astma-exacerbaties slecht voelen aankomen. Wanneer onderzoek naar de mate van luchtwegobstructie nodig is, is het laten meten van het FEV₁ een betrouwbare methode.

In het artikel van Quanjer et al. worden normaalwaarden betreffende de longfunctie van kinderen weergegeven [Quanjer 1995].

De werkgroep is van mening dat er voor het stellen van de diagnose astma met behulp van spirometrie een aantal mogelijkheden zijn:

- 1 het meten van het FEV₁ en het beoordelen van de flowvolume-curve bij klachten en in klachtenvrije periode (verandering in de tijd). Het is belangrijk zich te realiseren dat de longfunctie, gemeten in een klachtenvrije periode, geheel normaal kan zijn. Een obstructieve curve in een stabiele periode zegt veel over de ernst en wijst vaak op onderrapportage van klachten;
- 2 verandering van het FEV₁ na een medicamenteuze proefbehandeling;
- 3 voor en na toediening van een bronchusverwijder (reversibiliteit van >9%).

Noot 19

De waarde van piekstroommeting bij diagnostiek en monitoring

Piekstroom is vooral een maat voor doorgankelijkheid van grote luchtwegen, terwijl astma zich vooral afspeelt in de middelgrote en kleinere intrathoracale luchtwegen [Brand 2003, Eid 2000]. Piekstroomdagboeken worden onbetrouwbaar bijgehouden: ongeveer 50% van alle opgeschreven waarden is ofwel verzonnen of fout opgeschreven. De verschillen met de werkelijk geblazen piekstroom (PEF) kunnen oplopen tot 150 l/min en zijn daarmee klinisch relevant [Kamps 2001]. Een piekstroomdagboek kan volstrekt normale waarden laten zien terwijl er aanzienlijke variatie optreedt in het FEV₁ (het flowvolume na één seconde) [Sly 1994]. Variaties in de piekstroom stemmen slechts beperkt overeen met variaties in de klachten, de longfunctie en de mate van bronchiale hyperreactiviteit [Brand 1997a, Brand 1999]. Ook bij de evaluatie van zelfmanagementprogramma's bleek de piekstroom geen betrouwbare maat [Powell 2003, Wensley 2004].

Martinez volgde een geboortecohort van kinderen zonder en met *wheeze* [Martinez 1995]. Dit cohort werd opgesplitst in respectievelijk *never wheeze*, *transient early wheeze* (tot 3 jaar en daarna niet meer), *persistent wheeze* (zowel voor het 3e jaar als daarna) en *late onset wheeze* (vanaf de leeftijd van 3 jaar). Recent publiceerden Morgan et al. de uitkomst van deze vier fenotypes tot op de leeftijd van 16 jaar, in relatie tot de longfunctie [Morgan 2005]. De expiratoire flow werd gemeten op de leeftijd van 2 en 4 maanden en respectievelijk 6, 11 en 16 jaar. De meting op 6-jarige leeftijd bestond uit V_{max}RFC (maximale geëxpireerde flow bij functionele residuale capaciteit). De meting op de leeftijd van 11 en 16 jaar bestond uit het FEV₁, de ratio FEV₁/FVC en de FEF₂₅₋₇₅ (*forced expiratory flow* tussen 25 en 75% van de FVC). De belangrijkste bevindingen waren: de expiratoire flow op 6-jarige leeftijd correleert bij alle vier fenotypes met die op 16-jarige leeftijd; zowel de *transient early wheezers* als de *persistent wheezers* hadden op 16-jarige leeftijd een significant *lagere* expiratoire flow dan de *never wheezers* en de *late onset wheezers*; *persistent wheeze* lijkt bepaald door gebeurtenissen tijdens de eerste drie levensjaren; het tekort aan expiratoire flow bij astma lijkt al aanwezig op de leeftijd van 6 jaar.

Longfunctieonderzoek kan dus een waardevolle bijdrage leveren aan het beleid bij het kind met astma in de klinische praktijk. Het onderzoek van Martinez et al. laat zien dat zulk onderzoek bij voorkeur *niet* moet worden uitgesteld tot de adolescentie. Vanaf de leeftijd van 6 jaar kan een expiratoire flowbeperking worden vastgesteld, met blijvende betekenis voor de prognose van het kind. Meting van de expiratoire flow (FEV₁, ratio FEV₁/FVC en FEF₂₅₋₇₅) is haalbaar vanaf het 7e jaar [Merkus 2005]. Uit longitudinaal Nederlands onderzoek blijkt dat het FEV₁ op de kinderteleeftijd geassocieerd is met bronchiale hyperreactiviteit, verminderde longfunctie en astma-symptomen op *middelbare* leeftijd (42 jaar) [Vonk 2004]. Daarnaast is het FEV₁ een gangbare maat voor het effect van de therapie en voor het monitoren van het beloop van astma, ook bij kinderen [Adams 2005]. De *wisseling* in luchtwegobstructie, die een kenmerk is van astma, kan worden vastgesteld door herhaald meten van het FEV₁, voor en na medicatie, en na verloop van tijd. Het FEV₁ is een robuustere maat dan de piekstroom waarvoor, zoals eerder vermeld, twijfels zijn omtrent de betrouwbaarheid van de thuismetingen [Brand 2003, Powell 2003, Wensley 2004].

Conclusie Het FEV₁ heeft zich ontwikkeld tot een bruikbare en valide parameter bij de diagnostiek en het beleid bij jonge kinderen (vanaf 6 jaar) met astma in de huisartsenpraktijk. Het FEV₁ kan door de huisarts zelf bepaald worden of in samenwerking met de kinderarts of de kindergarts.

Noot 20

Differentiële diagnostiek van hoesten bij kinderen

De zeldzame aandoeningen tracheo- en bronchomalacie zijn klinisch vrijwel niet te onderscheiden van de symptoomdiagnose 'piepen en hoesten' of echt (allergisch) astma, behalve door een slechte respons op anti-astmamedicatie en door bronchoscopie [Hofhuis 2003]. Andere differentieel-diagnostische mogelijkheden zijn: aangeboren afwijkingen van hart of grote vaten, cystische fibrose, of een onopgemerkt gebleven corpus alienum [Nix 2004].

Noot 21

Redenen voor therapieontrouw

Buston en Wood hielden een diepte-interview met 49 adolescenten met astma om te achterhalen wat de redenen waren van therapieontrouw. De meest opgegeven redenen waren: het vergeten van medicatie, de overtuiging dat medicatie niet werkzaam is, ontkenning dat ze astma hebben, moeilijkheden bij het gebruik van de inhalatieapparaten, angst voor bijwerkingen, zich ongemakkelijk voelen bij het innemen van medicatie en luiheid [Buston 2000].

Noot 22

De waarde van inhalatie-instructie

Hendriks et al. vonden dat na een gestandaardiseerde inhalatie-instructie aan 182 ouders van 0- tot 3-jarigen het merendeel (89%) van de kinderen in staat was om de inhalator goed te gebruiken. Kamps et al. onderzochten bij 66 kinderen met astma die voor het eerst verwezen waren naar de polikliniek voor kindlongziekten hoe hun inhalatietechniek was. Van deze groep had 91% inhalatie-instructie gehad voordat zij naar de polikliniek verwezen werden. Van de kinderen die een poederinhalator gebruikten inhaleerde 29% goed, en van de kinderen die een dosis-aerosol met voorzetkamer gebruikten inhaleerde 67% goed. Kinderen die een inhalatie-instructie hadden gehad met herhaalde check-ups deden het beter (79% en 93%). In een ander onderzoek laten Kamps et al. zien dat door herhaalde instructie de inhalatietechniek positief kan worden beïnvloed [Hendriks 1998, Kamps 2000, Kamps 2002].

Noot 23

Methoden om te stoppen met roken

De huisarts kan stoppen met roken stimuleren met de minimale interventiestrategie, beschreven in de CBO-Richtlijn Tabaksverslaving. De huisarts kan daarbij eventueel gebruikmaken van nicotinevervangers of andere ondersteunende medicatie [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2004].

Noot 24

Griepvaccinaties

De Cochrane-review van Cates et al. over griepvaccinatie bij astmapatiënten laat zien dat er geen bewijs is uit gerandomiseerde trials dat griepvaccinatie bij astmapatiënten leidt tot minder exacerbaties als gevolg van griep [Cates 2004]. De auteurs van de review vonden één onderzoek onder kinderen met astma waarbij de kinderen na vaccinatie gedurende het gehele seizoen werden gevolgd en waarbij over astma-gerelateerde uitkomsten werd gerapporteerd. Dit placebocontroleerde onderzoek, uitgevoerd in Nederland bij bijna 700 kinderen, liet geen verschil zien in het aantal, de duur en de intensiteit van griepgerelateerde astma-exacerbaties [Bueving 2004]. De werkgroep verwijst naar de NHG-Standaard Influenza en influenzavaccinatie voor advisering omtrent influenzavaccinatie bij kinderen met astma.

Noot 25

Saneringsadviezen

Bestrijding van vocht in de woning wordt dikwijls aanbevolen, onder andere omdat de huisstofmijt goed zou gedijen in vochtige woningen. Een Cochrane-review van onderzoeken naar het effect

van deze maatregel op astmaklachten laat echter zien dat er weinig onderzoek is en laat geen conclusies toe over het nut ervan [Singh 2002]. Götzsche et al. onderzochten in een Cochrane-review de verschillende methoden van huisstofmijt-reductie in woningen van mensen met een huisstofmijtallergie. De reviewers includeerden 49 onderzoeken (2733 patiënten), veelal van matige kwaliteit. Chemische middelen (acariciden) en fysieke methoden (zoals stofzuigen, ventilatie, wassen, luchtfilters) bleken niet effectief ter bestrijding van de huisstofmijt. Er werd geen verschil gevonden in astmasymptomen, medicatiegebruik en ochtend-peakflowwaarden [Götzsche 2004]. Een recent onderzoek van Terreehorst et al. laat zien dat het gebruik van allergiegedichte hoezen onvoldoende effect heeft op het totale klachtenpatroon van allergische rhinitis, astma en/of atopische dermatitis wanneer dit niet gecombineerd wordt met andere maatregelen [Terreehorst 2005]. Allergeenwerende hoezen kunnen niet als enige maatregel geadviseerd worden, maar moeten als onderdeel van een breed pakket aan preventieve maatregelen worden aanbevolen [Platts-Mills 2004, Sheffer 2004, Schonberger 2003, Simpson 2005]. Morgan et al. onderzochten in een gerandomiseerde studie bij 937 kinderen van 5 tot 11 jaar met atopisch astma in zeven grote steden in de Verenigde Staten het effect van een intensief saneringsprogramma op astmasymptomen. De saneringsadviezen werden afgestemd op de allergenen waar de kinderen allergisch voor waren en richtten zich op huisstofmijt, kakkerlakken, huisdieren, knaagdieren en schimmel. De ouders/verzorgers werden uitgebreid voorgelicht en van materialen voorzien om de adviezen uit te voeren. Na een jaar bleken de hoeveelheden allergeen in de woningen van de interventiegroep significant verminderd ten opzichte van de controlegroep. Deze reductie in allergenen ging gepaard met een aanzienlijke vermindering van astmasymptomen, onderbroken nachtrust van ouders/verzorgers en schoolverzuim. De kosten van de interventie werden geschat op 1.500 tot 2.000 dollar per kind. Maatregelen die geadviseerd werden waren slaapkamersanering met allergeenwerende matrashoezen, het gebruiken van een stofzuiger met HEPA-luchtfilter en het vermijden van (passief) roken en blootstelling aan huisdieren [Morgan 2004].

Noot 26

Effect van het wegdoen van huisdieren

In Japan is het effect van het wegdoen van huisdieren onderzocht. Het onderzoek werd uitgevoerd bij twintig volwassen patiënten (24-52 jaar), die werden geadviseerd om de huisdieren weg te doen. De tien patiënten die het advies opvolgden, werden vergeleken met de tien die hun huisdier behielden. Na ten minste één jaar follow-up scoorde de groep zonder huisdier aanzienlijk beter op de metacholineprovocatietest en gebruikte zij minder inhalatiesteroïden, maar het FEV₁ en de peakflowvariabiliteit waren niet verbeterd. Het dier uit huis doen werkte beter dan optimale farmacotherapie en thuishouden van het huisdier: de noodzakelijke te inhaleren dosis corticosteroid kon verlaagd worden bij alle tien patiënten die hun dier uit huis plaatsten. Alle patiënten die hun dier thuis hielden moesten meer corticosteroid inhaleren [Shirai 2005]. Een Cochrane-review over maatregelen om bij aanwezigheid van huisdieren de verspreiding van allergenen door de woning te beperken vond onvoldoende onderzoeken om een conclusie te kunnen trekken [Kilburn 2003]. Het verminderen van blootstelling aan met name kattenallergeen lijkt klinisch relevant [Shirai 2005]. Het vermijden van blootstelling aan kattenallergeen is in de praktijk niet haalbaar. Zo bleek uit een onderzoek van Wood dat 20 tot 24 weken na het verwijderen van de kat in slechts acht van de vijftien huizen de concentratie van kattenallergeen gelijk was aan die van controlehuizen zonder kat [Wood 1989].

Noot 27

Effect van fysiotherapie

Ambagtsheer et al. hebben een vragenlijstonderzoek verricht onder 500 fysiotherapeuten naar de fysiotherapeutische behandeling en begeleiding van kinderen met astma. Van de 500 fysiotherapeuten reageerden er 277 (56%). Een kwart van de respondenten gaf aan ervaring te hebben in het behandelen en begeleiden van kinderen met astma. Zowel huisartsen als kinderartsen verwijzen kinderen met astma met de vraag om de patiënt te behandelen met ademtherapie en oefentherapie. Het doel van de behandeling is meestal het verbeteren van adem-, hoest- en huftechnieken. De gebruikte therapievormen zijn vooral ademtherapie, adviezen over sport en beweging, en oefentherapie. De kinderen werden individueel behandeld met een intensiteit van eenmaal per week. De fysiotherapeuten haalden de gestelde behandeldoelen meestal in minder dan twintig behandelingen. Of de Buteyko-methode, een speciale ademhalingstechniek, bij kinderen symptoomvermindering geeft, zal in een goed opgezet onderzoek onderzocht moeten worden [Ambagtsheer 2005]. Recentelijk zijn drie Cochrane-reviews verschenen over fysiotherapeutische technieken bij met name volwassenen met astma. De Cochrane-review over manuele therapie bij astma concludeert dat er onvoldoende bewijs is dat manuele therapie effectief is bij kinderen of volwassenen met astma [Hondras 2005]. Een meta-analyse naar de effectiviteit van de Alexander-techniek (een serie van bewegingen ontwikkeld om de houding te corrigeren en ontspanning te brengen, wat een positieve werking op de ademhaling zou hebben) kon niet verricht worden aangezien geen van de onderzoeken aan de inclusiecriteria voldeed [Dennis 2000]. De Cochrane-review over inspanningsoefeningen liet zien dat inspanningsoefeningen geen effect hadden op het aantal dagen dat mensen last hadden van piepen of op de longfunctie, maar wel de *cardiopulmonary fitness* zouden kunnen verbeteren. Meer onderzoek is echter nodig [Ram 2005].

Noot 28

Statische lading van voorzetkamers

Onderzoeken van Tal et al. en van Fok et al. laten een geringe depositie zien van salbutamol geïnhalerd via een dosisaerosol met voorzetkamer (<2%). Zij wijten dit met name aan de statische lading van de voorzetkamer waardoor de medicatie tegen de wand neerslaat [Tal 1996, Fok 1996]. Wildhaber et al. onderzochten bij achttien kinderen de longdepositie van salbutamol, gebruikmakend van een dosisaerosol met een gecoatete voorzetkamer om statische elektriciteit zo veel mogelijk tegen te gaan. Het bleek dat de longdepositie veel hoger was dan op grond van de voorgaande studies verwacht mocht worden, namelijk 16,4% bij de jonge kinderen die gebruikmaakten van een kleine voorzetkamer, en 28,2% en 41,8% bij de oudere kinderen die met een ander ademhalingspatroon inhaleerden en grotere voorzetkamers gebruikten [Wildhaber 2000]. De output van een dosisaerosol met voorzetkamer en daarmee de uiteindelijke longdepositie worden door vele factoren beïnvloed. In drie overzichten wordt de huidige kennis samengevat; de hier gegeven adviezen zijn ontleend aan deze artikelen. Bovendien zijn er drie grotere artikelen over de kamer; bestrijden van statische elektriciteit van de wand; niet meer dan één puff tegelijk in de kamer spuiten; de tijd tussen het inspuiten van het middel in de kamer en het begin van inhaleren zo kort mogelijk houden; rustig drie- tot vijfmaal via de kamer in- en uitademen; gebruik van een mondstuk in plaats van een masker [Woodcock 1997, Wognum 1997, O'Callaghan 1997].

Noot 29

Inhalatietechniek

Bij 59 kinderen met astma van 3 tot 6 jaar werd de inhalatietechniek en het klinische effect van

terbutaline via de Turbuhaler® getest. Van de 3-jarigen gebruikte geen enkel kind het inhalatie-apparaat correct, tegen 80% van de 6-jarigen. Van de 3-jarigen vertoonde 50% klinische verbetering en van de 6-jarigen 100% [Goren 1994]. In een onderzoek bij 126 kinderen met astma (4-15 jaar) bleek bij een behandeling met budesonide na het overstappen van een Nebuhaler® naar een Turbuhaler® de helft van de eerder toegegeende dosis voldoende te zijn [Agertoft 1993].

Conclusie Poederinhalatoren lijken vanaf ongeveer 6 à 7 jaar haalbaar, bij overstappen op poederinhalatoren moet de dosering soms worden verlaagd. Kamps et al. onderzochten de variatie in peak inspiratory flow (PIF) van twee veel voorgeschreven poederinhalatoren, namelijk de Turbuhaler® en Diskhaler® bij kinderen met astma. Het effect van leeftijd, type inhalator en de ernst van astmasymptomen op de PIF werd onderzocht bij 58 kinderen met astma in de leeftijd van 4 tot 15 jaar. Kinderen lieten hogere PIF-waarden zien bij de Diskhaler® dan bij de Turbuhaler®. De PIF nam bij beide apparaten toe met de leeftijd. Kinderen jonger dan 7 jaar lieten een veel grotere variatie in PIF zien dan kinderen ouder dan 7 jaar. De PIF nam significant af bij een toename van astmasymptomen. De meeste kinderen geneerden voldoende PIF (>30 l/min) om een goede output uit beide apparaten te krijgen. Meting van de PIF draagt bij kinderen niet bij tot het kiezen van een poederinhalator [Kamps 2004].

De volgende inhalatie-instructie wordt gegeven voor de verschillende inhalatoren.

- **Dosisaerosol met inhalatiekamer:** dosisaerosol schudden voor gebruik; beschermkapje afnemen; verstuiver met de opening naar beneden op inhalatiekamer plaatsen; kapje voor neus en mond plaatsen of mondstuk tussen de tanden plaatsen en met de lippen omsluiten; één puff per keer in de inhalatiekamer; direct na het verstuiven inademen zodat het geneesmiddel nog niet volledig op de wand is neergelagen als gevolg van statische elektriciteit bij plastic inhalatiekamers; per puff drie- tot vijfmaal inademen; zowel de plastic als metalen inhalatiekamers wekelijks afwassen met afwasmiddel; de plastic inhalatiekamers niet afspoelen en aan de lucht laten drogen om het effect van statische elektriciteit van de wand te minimaliseren.²⁸
- **Poederinhalator:** klaarmaken voor gebruik, eerst volledig uitblazen, dan het mondstuk van de poederinhalator in de mond tussen de tanden aanbrengen, lippen eromheen en daarna krachtig en diep inademen en vijf seconden de adem vasthouden.
- **Autohaler:** dosisaerosol schudden voor gebruik, beschermkapje afnemen, verstuiver met de opening naar beneden houden, hefboom omhoog brengen, uitademen, mondstuk tussen de tanden plaatsen en met de lippen omsluiten, langzaam diep inademen, ondanks de klik doorgaan, hefboom in horizontale stand brengen.

Noot 30

Effectiviteit van voorzetkamer versus vernevelaar bij acuut en persisterend astma

In een recente Cochrane-review over voorzetkamers versus vernevelapparaten in de behandeling van acuut astma wordt geconcludeerd dat voor de behandeling van acuut en persisterend astma bij kinderen toediening van salbutamol of terbutaline via een dosisaerosol met inhalatiekamer even effectief is als via verneveling [Cates 2003]. In twee recent verschenen richtlijnen over het gebruik van vernevelapparatuur in de thuisituatie is deze conclusie terug te vinden [TNO Preventie en Gezondheid 2003; CVZ Hulpmidde-lenkompas 2004]. Wel geeft deze richtlijn aan dat voor sommige patiënten met ernstig astma een vernevelapparaat in de thuisituatie geïndiceerd kan zijn om grote hoeveelheden luchtwegvijders toe te dienen bij een ernstige astma-aanval [Cates 2003, TNO Preventie en Gezondheid 2003, Wildhaber 2000]. Bij gebruik van vernevelappa-

ratuur in de thuisituatie treden technische en hygiënische tekortkomingen op [Cates 2003]. Om deze redenen en omdat toediening per voorzetkamer goedkoper en sneller is, geniet die laatste de voorkeur.

Castro-Rodriguez en Rodrigo verrichtten een systematische review naar de effectiviteit van bèta-2-mimetica, gegeven via een dosisaerosol met voorzetkamer of via een vernevelapparaat bij acute wheezing of een acute exacerbatie van astma op de eerste hulp. Zes onderzoeken werden geïnccludeerd met in totaal 491 kinderen onder de 5 jaar oud. Kinderen die behandeld werden met een bèta-2-mimeticum via een dosisaerosol met voorzetkamer werden significant minder opgenomen in een ziekenhuis dan kinderen die het middel via een vernevelapparaat toegediend kregen [Castro-Rodriguez 2004].

Noot 31

Gebruik van bèta-2-sympathicomimetica

Bèta-2-sympathicomimetica zijn eerste keus bij de behandeling van kinderen met astma die slechts incidenteel medicatie nodig hebben, zoals bij intermitterend astma. Inspanningsastma is een vorm van intermitterend astma. Twee inhalaties van een kortwerkend bèta-2-sympathicomimeticum tien tot vijftien minuten vóór de inspanning geven ruim twee uur bescherming tegen inspanningsastma [Global Initiative for Asthma (GINA) 1995, McFadden 1994].

Noot 32

Gebruik van inhalatiecorticosteroiden

Een Cochrane-review van Guevara laat zien dat inhalatiecorticosteroiden (ICS) als onderhoudsbehandeling van astma bij zowel kinderen als volwassenen effectiever zijn dan cromoglycaten waar het gaat om longfunctieparameters, astma-exacerbaties en astmasymptoomscores. Van de 67 artikelen die werden gevonden, konden zeventien artikelen over kinderen (n = 1279) en acht artikelen over volwassenen (n = 321) geïnccludeerd worden. De groep kinderen die met ICS werden behandeld had aan het eind van het onderzoek een hoger FEV₁, een hogere gemiddelde piekflowwaarde, minder astma-exacerbaties en lagere astmasymptoomscores, en gebruikten minder luchtwegverwijders dan de groep kinderen die behandeld werden met cromoglicaten [Guevara 2006].

Ducharme et al. hebben een onderzoek verricht naar de effectiviteit van ICS (beclometason 400-450 µg per dag) versus leukotriënantagonisten bij kinderen en volwassenen met mild tot matig astma [Ducharme 2003]. Dertien onderzoeken werden geïnccludeerd, waarvan maar één onderzoek bij kinderen. Patiënten die behandeld werden met leukotriënantagonisten hadden 60% meer kans op het krijgen van een astma-aanval waarvoor orale steroïden nodig waren. Daarnaast hadden de mensen in de ICS-groep minder last van nachtelijke benauwdeklachten, hadden ze minder luchtwegverwijders nodig en waren ze meer dagen klachtenvrij.

De richtlijn van de kinder(long)artsen beveelt voor de onderhoudsbehandeling van astma bij kinderen ICS als eerste keus aan [Duiverman 2003]. Het nieuwe ICS ciclesonide is voor kinderen vanaf 12 jaar geregistreerd. Vanwege het feit dat het een nieuw ICS is waar nog weinig over bekend is, wordt dit middel door de werkgroep niet aanbevolen.

Noot 33

Effectiviteit van inhalatiecorticosteroiden bij mensen met astma die roken

Roken en astma zijn geassocieerd met een lagere therapeutische respons op inhalatiecorticosteroiden, zowel na kortdurend gebruik van twaalf weken [Tomlinson 2005, Thomson 2005, Chalmers 2002] als na langdurig gebruik [Dijkstra 2006]. Het verschil in therapeutische respons tussen rokers en niet-rokers wordt kleiner bij gebruik van de maximale dagdosering inhalatiecorticosteroid [Tomlinson 2005]. Het mechanisme

van deze 'corticosteroidresistentie' is onbekend [Livingston 2005, Thomson 2005, Thomson 2004]. Stoppen met roken zou de gevoeligheid van astmapatiënten voor corticosteroiden tenminste gedeeltelijk herstellen [Livingston 2005].

Noot 34

Effect van inhalatiecorticosteroiden op lengtegroei

Sharek et al. hebben een Cochrane-review geschreven over het effect van beclometason op de groei bij kinderen met astma. Van de 159 onderzoeken voldeden er drie aan de inclusiecriteria. Deze drie onderzoeken lieten zien dat met een dosering van beclometason van 200 µg tweemaal daags, geïnhaled via de Diskhaler®, een gemiddelde groeivertraging van ongeveer anderhalve centimeter optrad. Deze onderzoeken bestreken een periode van 7 tot 12 maanden [Sharek 2000].

In een review over de relatie tussen inhalatiecorticosteroiden (ICS) en groeiremming bij kinderen met astma laat Brand zien dat inhalatiecorticosteroiden op korte termijn een groeiremming geven, maar dat er op dit moment geen reden is om aan te nemen dat zij de uiteindelijke lengte beïnvloeden bij kinderen die op een 'normale' dosis zitten (400 µg per dag voor beclometason of budesonide of 200 µg/dag voor fluticason) [Brand 2011]. In zijn review laat hij zes onderzoeken zien die de eindlengte bij volwassenen met astma hebben onderzocht. Deze onderzoeken laten geen verschil in eindlengte zien tussen de astmapatiënten behandeld met ICS ten opzichte van controlegroepen. Opgemerkt moet worden dat het om onderzoeken met kleine aantallen patiënten gaat en dat zij veelal retrospectief zijn. Daarnaast geeft hij een overzicht van een aantal artikelen die laten zien dat kinderen met astma later in de puberteit komen dan kinderen zonder astma. De latere puberteit kan onterecht gezien worden als een uiting van groeivertraging door ICS-gebruik.

Leone et al. hebben een systematische review verricht naar verschillende bijwerkingen van ICS bij kinderen en volwassenen met astma. Zij concludeerden dat de behandeling met ICS van kinderen met astma is geassocieerd met een vermindering in groei op de korte termijn. Er zijn geen aanwijzingen dat deze vermindering in groei zich voortzet op de langere termijn [Leone 2003]. Mushtaq en Ahmed komen tot dezelfde conclusie [Mushtaq 2002].

Noot 35

Langwerkende luchtwegverwijders

Er zijn verschillen tussen de langwerkende bèta-2-sympathicomimetica (LWBM) salmeterol en formoterol. Formoterol werkt niet alleen lang maar ook snel, en is dus ook geregistreerd voor gebruik als aanvalsmedicatie bij kinderen vanaf 6 jaar. Van salmeterol en formoterol is het ontstaan van tolerantie beschreven voor het beschermen-de effect tegen prikkels die bronchoconstrictie veroorzaken [Cheung 1992, Verberne 1996, Yates 1995]. Bij onderhoudstherapie met salmeterol blijkt verminderde gevoeligheid voor salbutamol te ontstaan [Grove 1995].

Ook zou een onderhoudsbehandeling met formoterol als monotherapie leiden tot een toename van ernstige astma-exacerbaties, zowel bij volwassenen als bij kinderen [Mann 2003]. Om bovenstaande redenen wordt onderhoudsbehandeling met een LWBM als monotherapie afgeraden.

In twee identieke dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken met een looptijd van vier jaar werd salmeterol vergeleken met beclometason bij schoolkinderen met mild tot matig astma die tevoren (vrijwel) geen inhalatiecorticosteroiden gebruikten [Verberne 1997a, Simons 1997]. Beclometason was werkzamer dan salmeterol. In een derde dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek gedurende ruim een jaar werd beclometason 800 µg vergeleken met salmeterol 100 µg plus beclometason

400 µg en placebo plus beclometason 400 µg bij kinderen van 6 tot 16 jaar met matig astma die al inhalatiecorticosteroiden gebruikten [Verberne 1997b]. Beclometason 800 µg of salmeterol plus beclometason 400 µg was niet werkzamer dan beclometason 400 µg plus placebo.

Over de werkzaamheid en veiligheid van langwerkende bèta-2-sympathicomimetica bij kinderen van 0 tot 4 jaar is geen onderzoek gevonden. Hoewel bewijs derhalve ontbreekt, lijken deze middelen bij schoolkinderen dezelfde plaats te gaan innemen als bij volwassenen, namelijk toegevoegd aan een onderhoudsbehandeling met een matige dosis corticosteroiden als de klachten persistenten en een hogere dosis inhalatiecorticosteroiden niet wenselijk is.

De werkgroep is van mening dat behandeling met een LWBM bij kinderen niet in de eerste lijn thuishoort en dat daarvoor verwezen dient te worden naar de kinder(long)arts.

Noot 36

Leukotriënantagonisten

In een Cochrane-review zijn de effectiviteit en veiligheid beschreven van het toevoegen van een langwerkend bètamimeticum (LWBM) of een leukotriënantagonist (LTRA) bij astmapatiënten die ondanks regelmatig gebruik van inhalatiesteroiden nog niet symptoomvrij zijn. Er waren 185 onderzoeken gevonden, waarvan uiteindelijk acht onderzoeken geïnccludeerd konden worden, met in totaal 5895 uitsluitend volwassen patiënten. LWBM's deden het beter dan LTRA's op nagenoeg alle uitkomstmaten: de PEF 's ochtends en 's avonds, het FEV₁, het gebruik van kortwerkende bronchusverwijders, de score op kwaliteit van leven bij astma, de klachtscore overdag, het ontwaken 's nachts en de uitval uit het onderzoek. Uit deze onderzoeken waren onvoldoende gegevens bekend om iets over kinderen te zeggen, over andere LWBM's dan salmeterol, over andere LTRA's dan montelukast en over hogere doses inhalatiecorticosteroiden dan equivalent met 400-500 µg budesonide daags [Ram 2005a].

Noot 37

Cromoglicaten

Een Cochrane-review van Van der Wouden et al. over het effect van cromoglicaten bij kinderen met astma liet zien dat cromoglicaten niet effectiever zijn dan placebo. In dit review konden 24 onderzoeken geïnccludeerd worden met 1074 deelnemers in de leeftijd van 0 tot 18 jaar [Van der Wouden 2003].

Noot 38

Relatie allergische rhinitis en astma

Bekend is dat er een relatie bestaat tussen allergische rhinitis en astma. Uit verschillende onderzoeken blijkt dat 15 tot 40% van de patiënten met een allergische rhinitis astma heeft [Leynaert 2000b]. Omgekeerd heeft een groot deel van de patiënten met astma tevens een allergische rhinitis (percentages tot 80 à 90 worden genoemd) [Yawn 1999, Leynaert 2000a, Guerra 2002, Greisner 1998].

Men denkt dat er bij prikkeling van de bovenste luchtwegen ook een reactie in de onderste luchtwegen kan ontstaan. Onderzoek heeft aangetoond dat een allergische prikkel van het neusslijmvlies bij mensen met een allergische rhinitis maar zonder astma leidt tot migratie van eosinofiele cellen vanuit het neusslijmvlies tot in de circulatie, rekrutering in het beenmerg van nieuwe eosinofiele cellen en uiteindelijk resulteert in een episode van astma in de onderste luchtwegen [Braunstahl 2001a, Braunstahl 2001b]. Er zijn aanwijzingen dat door behandeling van de allergische rhinitis bij patiënten met zowel astma als een allergische rhinitis, de astmaklachten verminderen. In 2001 stelde een panel van experts dat optimale behandeling van rhinitis bij patiënten met astma, de astma kan verminderen [Bousquet 2001]. Een in 2003 uitgevoerde meta-analyse (twaalf onderzoeken, n = 425) naar het effect van intranasale corticosteroiden op

de astmasymptomen [Taramarcz 2003] toonde echter alleen een niet-significante trend aan naar verbetering van astmaklachten, longfunctie en hyperreactiviteit. De auteurs van deze meta-analyse concluderen dan ook dat monotherapie met intranasale corticosteroiden bij patiënten met zowel astma als een allergische rhinitis vooralsnog niet aangewezen is, en stellen dat er meer onderzoek nodig is om hierover een definitieve uitspraak te doen.

Geconcludeerd kan worden dat, hoewel nog niet duidelijk is of behandeling van allergische rhinitis astmaklachten vermindert, een optimale behandeling van een allergische rhinitis bij astmapatiënten van belang lijkt.

Noot 39

Verdubbeling van inhalatiecorticosteroiden bij de behandeling van een exacerbatie

Zowel Rice-McDonald als FitzGerald laten beiden in een gerandomiseerd onderzoek bij volwassenen zien dat verdubbeling van inhalatiecorticosteroiden (ICS) niet zinvol is voor de behandeling van een astma-exacerbatie.

Rice-McDonald et al. onderzochten dit in een dubbelblind gerandomiseerd placebogecontroleerd cross-overonderzoek bij 22 patiënten (9 mannen, 13 vrouwen, mediane leeftijd 46,5 jaar). Verdubbeling van de ICS bij het falen van de behandeling van astma-exacerbaties liet geen meerwaarde zien ten opzichte van een onderhoudsdosering. Geslacht en PEF gemeten tijdens de exacerbatie waren geen voorspellers voor het falen van de behandeling. Wel bleek dat het falen van de behandeling met verdubbeling van ICS samenhangt met de uitgangsdosis ICS die gebruikt werd. Bij uitgangsdoses lager dan 2000 µg was de kans op falen groter dan bij uitgangsdoses hoger dan 2000 µg [Rice-McDonald 2005].

FitzGerald et al. onderzochten in een prospectief gerandomiseerd dubbelblind onderzoek gedurende zes maanden bij 290 patiënten (33% mannen, gemiddelde leeftijd 33,5 jaar) het effect van het verdubbelen van ICS versus een onderhoudsdosering bij een astma-exacerbatie. In beide groepen kwamen evenveel patiënten voor die orale corticosteroiden of een extra bezoek aan de arts nodig hadden, of bij wie de longfunctie niet

terugkeerde naar de uitgangssituatie [FitzGerald 2004].

De werkgroep verwacht dat dit ook bij kinderen het geval zal zijn. In internationale richtlijnen zoals de GINA-richtlijn voor kinderen wordt verdubbeling van inhalatiecorticosteroiden niet vermeld als behandelstap bij astma-exacerbaties bij kinderen [Global Initiative for Asthma (GINA) 2005].

Noot 40

De invloed van zelfmanagement op het beloop van astma

McPherson et al. onderzochten bij 101 kinderen met astma in de leeftijd van 7 tot 14 jaar het effect van een educatief multimediaprogramma ter ontwikkeling van zelfmanagement op het beloop van hun astma. Zij maten het effect na één maand en na zes maanden. Onderzocht werden de kennis van de kinderen over astma, hun controle over hun astma, de longfunctie, het gebruik van orale corticosteroiden en het schoolverzuim. Na een maand hadden de kinderen in de educatieve multimediagroep meer kennis over hun astma dan de controlegroep. Na zes maanden hadden de kinderen in de interventiegroep minder schoolverzuim en hadden ze minder orale steroïdkuren nodig dan de controlegroep [McPherson 2006]. Ook Guendelman et al. lieten in hun onderzoek onder kinderen met astma in de leeftijd van 8 tot 16 jaar zien dat het verbeteren van zelfmanagement met behulp van een educatief computerprogramma leidt tot een significante daling van het aantal dagen met beperkingen in activiteiten door astma [Guendelman 2002].

Noot 41

Combinatie van anticholinergica met bèta-2-mimetica bij een acute exacerbatie

In een Cochrane-review van Plotnick en Ducharme werden onderzoeken geïncludeerd die het effect van de combinatie van anticholinergica en bèta-2-mimetica vergeleken met beide middelen apart bij kinderen tussen de 18 maanden en 17 jaar [Plotnick 2000]. Van de veertig gevonden onderzoeken voldeden er dertien aan de inclusiecriteria, waaronder acht onderzoeken van hoge

kwaliteit. Bij kinderen met een ernstige exacerbatie (FEV₁ <55% van de voorspelde FEV₁) geeft toevoeging van meerdere doses anticholinergica aan bèta-2-mimetica een vermindering van een kwart van het aantal opnames in ziekenhuizen (RR 0,75 (95%-BI 0,62-0,89), NNT = 12). Bij de groep kinderen met milde en matig ernstige exacerbaties kunnen op dit moment geen conclusies getrokken worden over een eventuele toegevoegde waarde van meerdere doses anticholinergica aan een bèta-2-mimeticum. Een enkele dosis van een anticholinergicum is niet effectief in de behandeling van milde tot matig ernstige exacerbaties en voldoet niet voor de behandeling van ernstige exacerbaties.

Noot 42

Prednisolonegebruik bij een acute exacerbatie

Smith et al. laten in een Cochrane-review zien dat systemisch toegediende corticosteroiden het herstel van een exacerbatie bij kinderen bespoedigen, waarbij toediening per os even effectief is als toediening intraveneus. Geïncludeerd werden zeven onderzoeken met in totaal 426 kinderen. Van deze 426 werden er 274 behandeld met prednison oraal versus placebo, 106 met intraveneus toegediende steroïden versus placebo en 46 met budesonide versus prednison oraal. De kinderen die steroïden kregen (oraal of intraveneus), werden significant eerder uit het ziekenhuis ontslagen (OR 7 (95%-BI -19,23-1,74), NNT = 3 (95%-BI 2-8)) en hadden minder kans op een terugval binnen drie maanden na ontslag uit het ziekenhuis [Smith 2003].

Prednisolon drank wordt door jonge kinderen beter verdragen dan fijngestampte prednisolon-tabletten [Lucas-Bouwman 2001]. Er zijn geen onderzoeken bekend die bij kinderen verschillende doses en toedieningsvormen van systemisch toegediende corticosteroiden met elkaar vergelijken om zo de optimale therapie van een astma-exacerbatie bij kinderen vast te stellen. Nationale en internationale richtlijnen bevelen een dosering van 1-2 mg/kg lichaamsgewicht aan (maximaal 40 mg/dag) gedurende vijf dagen. Afbouwen is niet noodzakelijk [Duiverman 2003].

Literatuur

Bij verwijzing naar NHG-producten: zie <http://nhg.artsennet.nl>.

- Abrahamson M, Kutin JJ, Raven J, Lanigan A, Czarny D, Walters EH. Risk factors for asthma among young adults in Melbourne, Australia. *Respirology* 1996;1:291-7.
- Abulhossn RS, Morray BH, Llewellyn CE, Redding GJ. Passive smoke exposure impairs recovery after hospitalization for acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:135-9.
- Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003135.
- Agertoft L, Pedersen S. Importance of the inhalation device on the effect of budesonide. *Arch Dis Child* 1993;69:130-3.
- Ahlsten G, Cnattingius S, Lindmark G. Cessation of smoking during pregnancy improves foetal growth and reduces infant morbidity in the neonatal period: A population-based prospective study. *Acta Paediatr* 1993;82:177-81.
- Ambagtsheer M, Pannekoek K, Verkerk K, Bierma-Zeinstra SMA, Van der Wouden JC. Fysiotherapeutische behandeling en begeleiding van kinderen met astma: Een vragenlijstonderzoek. *Ned Tijdschr Fysiother* 2005;115:37-9.
- Anderson HR, Butland BK, Strachan DP. Trends in prevalence and severity of childhood asthma. *BMJ* 1994;308:1600-4.
- Anderson HR, Ruggles R, Strachan DP, Austin JB, Burr M, Jeffs D, et al. Trends in prevalence

of symptoms of asthma, hay fever, and eczema in 12-14 year olds in the British Isles, 1995-2002: Questionnaire survey. *BMJ* 2004;328:1052-3.

- Anonymous. Severe food-allergic reactions in children across the UK and Ireland, 1998-2000. *Child Care Health Dev* 2005;31:741-2.
- Baena-Cagnani CE, Teijeiro A. Role of food allergy in asthma in childhood. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:145-9.
- Bakker W, Dijkman JH. Ronchi en crepitaties: Nomenclatuur en interpretatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:477-80.
- Berhane K, McConnell R, Gilliland F, Islam T, Gauderman WJ, Avol E, et al. Sex-specific effects of asthma on pulmonary function in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1723-30.
- Bottema BJAM. Diagnostiek van CARA in de huisartspraktijk [dissertatie]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1993.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-S334.
- Brand PL, Duiverman EJ, Postma DS, Waalkens HJ, Kerrebijn KF, Van Essen-Zandvliet EE, et al. Peak flow variation in childhood asthma: Relationship to symptoms, atopy, airways obstruction and hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1997a;10:1242-7.
- Brand PL, Hoekstra O. Diagnostiek en behandeling van recidiverend hoesten en piepen bij kinderen jonger dan 4 jaar. *Ned Tijdschr*

Geneesk 1997b;141:464-7.

- Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: Correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. *Dutch CNSLD Study Group. Thorax* 1999;54:103-7.
- Brand PL. Inhaled corticosteroids reduce growth: Or do they? *Eur Respir J* 2001;17:287-94.
- Brand PL, Roorda RJ. Usefulness of monitoring lung function in asthma. *Arch Dis Child* 2003;88:1021-5.
- Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001a;107:469-76.
- Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, Kleinjan A, McEuen AR, Walls AF, et al. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2001b;164:858-65.
- Bueving HJ, Bernsen RM, De Jongste JC, Van Suijlekom-Smit LW, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, et al. Influenza vaccination in children with asthma: Randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:488-93.
- Burgess SW, Dakin CJ, O'Callaghan MJ. Breast-feeding does not increase the risk of asthma

- at 14 years. *Pediatrics* 2006;117:e787-e792.
- Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: Two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 1989;64:1452-6.
- Buston KM, Wood SF. Non-compliance amongst adolescents with asthma: Listening to what they tell us about self-management. *Fam Pract* 2000;17:134-8.
- Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: A systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2004;145:172-7.
- Cates CC, Bara A, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD000052.
- Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000364.
- Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226-30.
- Cheung D, Timmers MC, Zwinderman AH. Long-term effects of a long-acting B2-adrenoceptor agonist, salmeterol, on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1992;327:1198-203.
- Connett G, Lenney W. Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide. *Arch Dis Child* 1993;68:85-7.
- CVZ Hulpmiddelenkompas 2004. Vernevelapparaat. Diemen: CVZ, 2004.
- De Jong AB, Te Rijdt JP, Brand PL. Hoesten en malaise bij jonge kinderen, ten gevolge van allergische rinoconjunctivitis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1545-8.
- Dennis J. Alexander technique for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000995.
- Dijkstra A, Vonk JM, Jongepier H, Koppelman GH, Schouten JP, Ten Hacken NH, et al. Lung function decline in asthma: Association with inhaled corticosteroids, smoking and sex. *Thorax* 2006;61:105-10.
- Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: Systematic review of current evidence. *BMJ* 2003;326:621.
- Duiverman EJ, Brackel HJ, Merkus PJ, Rottier BL, Brand PL. Richtlijn 'Astma-behandeling bij kinderen' van kinderlongartsen (2e herziening). II. Medicamenteuze behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1909-13.
- Eid N, Yandell B, Howell L, Eddy M, Sheikh S. Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma? *Pediatrics* 2000;105:354-8.
- Eysink PE, Bottema BJ, Ter Riet G, Aalberse RC, Stapel SO, Bindels PJ. Coughing in pre-school children in general practice: When are RASTs for inhalation allergy indicated? *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:394-400.
- Eysink PE, Ter Riet G, Aalberse RC, Van Aalderen WM, Roos CM, Van der Zee JS, et al. Accuracy of specific IgE in the prediction of asthma: Development of a scoring formula for general practice. *Br J Gen Pract* 2005;55:125-31.
- FitzGerald JM, Becker A, Sears MR, Mink S, Chung K, Lee J. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004;59:550-6.
- Fok TF, Monkman S, Dolovich M, Gray S, Coates C, Paes B, et al. Efficiency of aerosol medication delivery from a metered dose inhaler versus jet nebulizer in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:301-9.
- Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breastfeeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1238-48.
- 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;139:261-6.
- Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:429-36.
- Gissler M, Jarvelin MR, Louhiala P, Hemminki E. Boys have more health problems in childhood than girls: Follow-up of the 1987 Finnish birth cohort. *Acta Paediatr* 1999;88:310-4.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NIH-publication No 02-3659. Issued January 1995. Updated 2002-5. <http://www.ginasthma.com>.
- Global initiative for Asthma (GINA). Pocket guide for asthma management and prevention in children. A pocket guide for physicians and nurses. Updated 2005. <http://www.ginasthma.com>.
- Godden DJ, Abdalla M, McMurray Dea. Outcome of wheeze in childhood: Symptoms and pulmonary function 25 years later. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:106-12.
- Goren A, Noviski N, Avital A, Maayan C, Stahl E, Godfrey S, et al. Assessment of the ability of young children to use a powder inhaler device (Turbuhaler). *Pediatr Pulmonol* 1994;18:77-80.
- Gorissen WHM, Brussaard-Scholtman GCA, Schulpden TWJ. Luchtweglachten bij schoolkinderen: De invloed van etniciteit en de woning. *Tijdschr Jeugdgezondheidszorg* 1999;31:17-21.
- Göttsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001187.
- Greisner WA, III, Settipane RJ, Settipane GA. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: A 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc* 1998;19:185-8.
- Grove A, Lipworth BJ. Bronchodilator subsensitivity to salbutamol after twice daily salmeterol in asthmatic patients. *Lancet* 1995;346:201-6.
- Guendelman S, Meade K, Benson M, Chen YQ, Samuels S. Improving asthma outcomes and self-management behaviors of inner-city children: A randomized trial of the Health Buddy interactive device and an asthma diary. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:114-20.
- Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:419-25.
- Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, Nihtianova S, Zorc J. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003558.
- Hendriks HJ, Overberg PC, Brackel HJ, Vermue NA. Handling of a spacer (Babyhaler) for inhalation therapy in 0- to 3-year-old children. *J Asthma* 1998;35:297-304.
- Hjern A, Haglund B, Hedlin G. Ethnicity, childhood environment and atopic disorder. *Clin Exp Allergy* 2000;30:521-8.
- Hofhuis W, Van der Wiel EC, Tiddens HA, Brinkhorst G, Holland WP, De Jongste JC, et al. Bronchodilation in infants with malacia or recurrent wheeze. *Arch Dis Child* 2003;88:246-9.
- Hondras MA, Linde K, Jones AP. Manual therapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001002.
- Irvine L, Crombie IK, Clark RA, Slane PW, Feyerabend C, Goodman KE, et al. Advising parents of asthmatic children on passive smoking: Randomised controlled trial. *BMJ* 1999;318:1456-9.
- Jansveld CA, Bakker W, Braat MC. Rapport van de Commissie Nomenclatuur Longgeluiden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:2380-3.
- Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB, Flander LB, Giles GG. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BMJ* 1994;309:90-3.
- Kamps AW, Van Ewijk B, Roorda RJ, Brand PL. Poor inhalation technique, even after inhalation instructions, in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:39-42.
- Kamps AW, Roorda RJ, Brand PL. Peak flow diaries in childhood asthma are unreliable. *Thorax* 2001;56:180-2.
- Kamps AW, Brand PL, Roorda RJ. Determinants of correct inhalation technique in children attending a hospital-based asthma clinic. *Acta Paediatr* 2002;91:159-63.
- Kamps AW, Brand PL, Roorda RJ. Variation of peak inspiratory flow through dry powder inhalers in children with stable and unstable asthma. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:65-70.
- Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002989.
- Kolnaar BG, Van Lier A, Van den Bosch WJ, Folgering H, Van Herwaarden C, Van den Hoogen HJ, et al. Asthma in adolescents and young adults: Relationship with early childhood respiratory morbidity. *Br J Gen Pract* 1994;44:73-8.
- Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD000133.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Behandeling van Tabaksverslaving. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2004.
- Leone FT, Fish JE, Szeffler SJ, West SL. Systematic review of the evidence regarding potential complications of inhaled corticosteroid use in asthma: Collaboration of American College of Chest Physicians, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American College of Allergy, Asthma, and Immunology. *Chest* 2003;124:2329-40.
- Leung TF, Lam CW, Chan IH, Li AM, Tang NL. Sensitization to common food allergens is a risk factor for asthma in young Chinese children in Hong Kong. *J Asthma* 2002;39:523-9.
- Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000a;106:S201-S205.
- Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma: A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000b;162:1391-6.
- Livingston E, Thomson NC, Chalmers GW. Impact of smoking on asthma therapy: A critical review of clinical evidence. *Drugs* 2005;65:1521-36.
- Lucas-Bouwman ME, Roorda RJ, Jansman FGA, Brand PLP. Prednisolon drank beter te verdragen en effectiever dan prednisolonpoeder bij de behandeling van astma-exacerbaties bij kinderen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:2130-4.
- Maccougall CF, Cant AJ, Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2002;86:236-9.
- Mann M, Chowdhury B, Sullivan E, Nicklas R, Anthracite R, Meyer RJ. Serious asthma exacerbations in asthmatics treated with high-dose formoterol. *Chest* 2003;124:70-4.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.

- Maziak W, Behrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzehak P, Weiland SK, et al. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany. *Allergy* 2003;58:572-9.
- McFadden ER, Jr., Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1994;330:1362-7.
- McPherson AC, Glazebrook C, Forster D, James C, Smyth A. A randomized, controlled trial of an interactive educational computer package for children with asthma. *Pediatrics* 2006;117:1046-54.
- Merkus PJFM, De Jongste JC, Stocks J. Respiratory function measurements in infants and children. *Eur Respir Mon* 2005;31:146-94.
- Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R, III et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351:1068-80.
- Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, 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;172:1253-8.
- Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:291-307.
- Mushtaq T, Ahmed SF. The impact of corticosteroids on growth and bone health. *Arch Dis Child* 2002;87:93-6.
- Nair SJ, Daigle KL, DeCuir P, Lapin CD, Schramm CM. The influence of pulmonary function testing on the management of asthma in children. *J Pediatr* 2005;147:797-801.
- Netuveli G, Hurwitz B, Levy M, Fletcher M, Barnes G, Durham SR, et al. Ethnic variations in UK asthma frequency, morbidity, and health-service use: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;365:312-7.
- Nix WM, Van Elburg RM, Westerveld GJ, Verbeke JJ, Gemke RJ. Koorts, hoesten en/of piepen bij jonge kinderen: vergeet het corpus alienum niet. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:1661-5.
- O'Callaghan C, Barry P. Spacer devices in the treatment of asthma. *BMJ* 1997;314:1061-2.
- Oddy WH. A review of the effects of breastfeeding on respiratory infections, atopy, and childhood asthma. *J Asthma* 2004;41:605-21.
- Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibbert M, Bowes G, Olinsky A. Outcome of childhood asthma in mid-adult life. *BMJ* 1994;309:95-6.
- Peat JK, Van den Berg RH, Green WF, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Changing prevalence of asthma in Australian children. *BMJ* 1994;308:1591-6.
- Penard-Morand C, Raheison C, Kopferschmitt C, Caillaud D, Lavaud F, Charpin D, et al. Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren. *Allergy* 2005;60:1165-71.
- Platts-Mills TA. Allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:388-91.
- Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000060.
- Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD004107.
- Quanjer PH, Borsboom GJ, Brunekreef B, Zach M, Forche G, Cotes JE, et al. Spirometric reference values for white European children and adolescents: Polgar revisited. *Pediatr Pulmonol* 1995;19:135-42.
- Ram FS, Cates CJ, Ducharme FM. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005a;CD003137.
- Ram FS, Robinson SM, Black PN, Picot J. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005b;CD001116.
- Rance F, Micheau P, Marchac V, Scheinmann P. Food allergy and asthma in children. *Rev Pneumol Clin* 2003;59:109-13.
- Rice-McDonald G, Bowler S, Staines G, Mitchell C. Doubling daily inhaled corticosteroid dose is ineffective in mild to moderately severe attacks of asthma in adults. *Intern Med J* 2005;35:693-8.
- Roberts G, Lack G. Food allergy and asthma – what is the link? *Paediatr Respir Rev* 2003;4:205-12.
- Robertson CF, Roberts MF, Kappers JH. Asthma prevalence in Melbourne schoolchildren: Have we reached the peak? *Med J Aust* 2004;180:273-6.
- Roorda RJ, Gerritsen J, Van Aalderen WMC. Risk factors for the persistence of respiratory symptoms in childhood asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1490-5.
- Rümke HC, Visser HK. Vaccinaties op de kindereleeftijd anno 2004. II: Echte en vermeende bijwerkingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:364-71.
- Schaubel D, Johansen H, Dutta M, Desmeules M, Becker A, Mao Y. Neonatal characteristics as risk factors for preschool asthma. *J Asthma* 1996;33:255-64.
- Schönberger HJ, Maas T, Dompeling E, Pisters J, Sijbrandij J, Van der Heide S, et al. Environmental exposure reduction in high-risk newborns: Where do we start? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:531-8.
- Sears MR. Growing up with asthma. *BMJ* 1994;309:72-3.
- Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: A longitudinal study. *Lancet* 2002;360:901-7.
- Sharek PJ, Bergman DA. Beclomethasone for asthma in children: Effects on linear growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001282.
- Sheffer AL. Allergen avoidance to reduce asthma-related morbidity. *N Engl J Med* 2004;351:1134-6.
- Shirai T, Matsui T, Suzuki K, Chida K. Effect of pet removal on pet allergic asthma. *Chest* 2005;127:1565-71.
- Silverman M. Out of the mouths of babes and sucklings: Lessons from early childhood asthma. *Thorax* 1993;48:1200-4.
- Simons FE. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. Canadian Beclomethasone Dipropionate-Salmeterol Xinafoate Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1659-65.
- Simpson A, Custovic A. The role of allergen avoidance in the secondary prevention of atopic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:223-7.
- Singh M, Bara A, Gibson P. Humidity control for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003563.
- Skorge TD, Eagan TM, Eide GE, Gulsvik A, Bakke PS. The adult incidence of asthma and respiratory symptoms by passive smoking in uterus or in childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:61-6.
- Sly PD, Cahill P, Willet K, Burton P. Accuracy of mini peak flow meters in indicating changes in lung function in children with asthma. *BMJ* 1994;308:572-4.
- Smith M, Iqbal S, Elliott TM, Everard M, Rowe BH. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002886.
- Spergel JM, Fiedler J. Food allergy and additives: triggers in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25:149-67.
- Strachan DP, Anderson HR, Limb ES, O'Neill A, Wells N. A national survey of asthma prevalence, severity, and treatment in Great Britain. *Arch Dis Child* 1994;70:174-8.
- Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996;312:1195-9.
- Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: Longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998;53:204-12.
- Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy: Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:977-83.
- Tal A, Golan H, Grauer N, Aviram M, Albin D, Quastel MR. Deposition pattern of radio-labeled salbutamol inhaled from a metered-dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction. *J Pediatr* 1996;128:479-84.
- Taramarcaz P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003570.
- Terreehorst I, Duivenvoorden HJ, Tempels-Pavlica Z, Oosting AJ, De Monchy JG, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. The effect of encasings on quality of life in adult house dust mite allergic patients with rhinitis, asthma and/or atopic dermatitis. *Allergy* 2005;60:888-93.
- Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24:822-33.
- Thomson NC, Spears M. The influence of smoking on the treatment response in patients with asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:57-63.
- TNO Preventie en Gezondheid. Richtlijn Het gebruik van vernevelapparaten in de thuisituatie: Indicatiestelling, zorgproces, hulpmiddelen en organisatie. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communicatie BV, 2003.
- Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R, Thompson JM, Wood SF, Thomson NC. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax* 2005;60:282-7.
- Van der Linden MW, Westert GP, De Bakker DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2004.
- Van der Wal MF, Uitenbroek DG, Verhoeff AP. Toegenomen percentage basisschoolkinderen met astmatische klachten in Nederland, 1984/85-1994/95: Een literatuuronderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1780-5.
- Van der Wouden JC, Tasche MJ, Bensen RM, Uijen JH, De Jongste JC, Ducharme FM. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002173.
- Van Schayck CP, Smit HA. The prevalence of asthma in children: A reversing trend. *Eur Respir J* 2005;26:647-50.
- Van Velzen MF, Roorda RJ, Brand PL. Allergieonderzoek bij recidiverend hoesten en piepen ook bij kinderen jonger dan 4 jaar mogelijk zinvol. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:888-91.
- Verberne AAPH, Hop W, Creyghton FBM. Airway responsiveness after a single dose of salmeterol and during four months of treatment in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:938-46.
- Verberne AAPH, Frost C, Roorda RJ, Van der Laag H, Kerrebijn KF, the Dutch Paediatric Asthma Study Group. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997a;156:688-95.
- Verberne AAPH, Frost C, Duiverman EJ, Grol MH, Kerrebijn KF, the Dutch Paediatric Asthma Study Group. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in

- children with asthma. In: Verberne AAPH. Salmeterol in the treatment of childhood asthma [dissertatie]. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 1997b.
- Vonk JM, Postma DS, Boezen HM, Grol MH, Schouten JP, Koeter GH, et al. Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. *Thorax* 2004;59:925-9.
- 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;170:606-12.
- Wenzel S. Pathology of difficult asthma. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:306-11.
- Wildhaber JH, Janssens HM, Pierart F, Dore ND, Devadason SG, LeSouef PN. High-percentage lung delivery in children from detergent-treated spacers. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:389-93.
- Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child* 1990;65:407-10.
- Wilson NM, Phagoo SB, Silverman M. Atopy, bronchial responsiveness, and symptoms in wheezy 3 year olds. *Arch Dis Child* 1992;67:491-5.
- Wilson NM, Sloper K, Silverman M. Effect of continuous treatment with topical corticosteroid on episodic viral wheeze in preschool children. *Arch Dis Child* 1995;72:317-20.
- Wognum PJ. Geneesmiddelfgifte bij gebruik van dosis-aerosolen met voorzetkamers. *Pharm Select* 1997;13:26-9.
- Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF, Jr., Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:730-4.
- Woodcock A. Use of spacers with metered dose inhalers. *Lancet* 1997;349:446.
- Yates DH, Sussman HS, Shaw MJ, Barnes PJ, Chung KF. Regular formoterol treatment in mild asthma: Effect on bronchial responsiveness during and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1170-4.
- Yawn BP, Yunginger JW, Wollan PC, Reed CE, Silverstein MD, Harris AG. Allergic rhinitis in Rochester, Minnesota residents with asthma: Frequency and impact on health care charges. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:54-9.