

Bindels PJE, Van de Griendt EJ, Grol MH, Van Hensbergen W, Steenkamer TA, Uijen JHJM, Burgers JS, Geijer RMM, Tuut MK

Huisarts Wet 2014;57(2):70-80.

De standaard en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie (Huisarts Wet 2006;49(11):557-72).

Belangrijkste wijzigingen

- Bij de controle van astma worden drie niveaus (volledige, gedeeltelijke, onvoldoende astmacontrole) onderscheiden op grond waarvan het beleid wordt aangepast.
- Meer aandacht voor het feit dat meer dan de helft van de kinderen met episodisch expiratoir piepen op de leeftijd van zes jaar geen klachten meer heeft.

Kernboodschappen

- Astma is een klinische diagnose, die bij kinderen vanaf zes jaar ondersteund kan worden met spirometrie. Expiratoir piepen is het kernsymptoom van astma.
- Bij kinderen tot zes jaar wordt veelal de symptoomdiagnose episodisch expiratoir piepen gehanteerd en soms astma, bij kinderen van zes jaar en ouder veelal de diagnose (allergisch) astma.
- Het diagnosticeren van astma bij kinderen tot zes jaar is moeilijk omdat het uitgesproken astmapatroon veelal nog afwezig is en mogelijkheden voor spirometrie ontbreken. Bij kinderen van zes jaar en ouder wordt, bij vermoeden van astma, een screeningsonderzoek op inhalatieallergenen aanbevolen.
- Het doel van de behandeling van kinderen met astma is het bereiken van volledige astmacontrole; dat wil zeggen tweemaal of

minder per week symptomen overdag en geen symptomen 's nachts, geen beperkingen in activiteiten, tweemaal of minder per week gebruik van noodmedicatie en een normale longfunctie.

- Ontraad roken door ouders/verzorgers in de omgeving van kinderen en vanzelfsprekend het starten van roken door kinderen zelf.
- Het starten van astmamedicatie bij kinderen tot zes jaar heeft altijd plaats in het kader van een proefbehandeling en dient daarom geëvalueerd te worden.
- Inhalatiecorticosteroiden (ICS) zijn de hoeksteen van de onderhoudsbehandeling van astma.
- Kinderen met astma voor wie onderhoudsmedicatie nodig is moeten regelmatig worden gecontroleerd.

Inleiding

De NHG-Standaard Astma bij kinderen geeft richtlijnen voor diagnostiek en het beleid bij (vermoeden van) astma bij kinderen.¹ Astma is de meest voorkomende chronische aandoening bij kinderen.² In de standaard wordt onderscheid gemaakt tussen kinderen tot zes jaar en kinderen van zes jaar en ouder, omdat zowel de diagnostiek als het beleid verschillend is. Aanleidingen voor de herziening van deze standaard zijn de ontwikkeling van de zorgstandaard Astma bij kinderen en jongeren

en de herziening van de richtlijn Astma bij kinderen van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde.

De huisarts kan het grootste deel van de kinderen met de symptoomdiagnose episodisch expiratoir piepen of de diagnose astma begeleiden en behandelen. Bij ernstige klachten of gedeeltelijk of onvoldoende gecontroleerd astma wordt verwijzing naar en/of samenwerking met een kinder-(long)arts aanbevolen.

Achtergronden

Begrippen

Astmacontrole: met dit begrip wordt de mate van actuele controle van een kind met astma beschreven (tabel 1), gebaseerd op symptomen, longfunctie, beperkingen en gebruik van noodmedicatie. Deze maat wordt ook gebruikt in de richtlijn van de *Global Initiative for Asthma* (GINA) en de zorgstandaard Astma bij kinderen en jongeren.

Allergische prikkels: allergenen die leiden tot een IgE-gemedieerde verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen via een chronische ontstekingsreactie. Veelvoorkomende allergenen zijn huisstofmijt, pollen (bijvoorbeeld van bomen of grassen) en harige huisdieren.

Niet-allergische prikkels: prikkels die leiden tot een verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen, bij-

voorbeeld na virale luchtweginfecties, tijdens of na inspanning of blootstelling aan koude of vochtige lucht, mist, (tabaks)rook, stof, luchtverontreiniging, baklucht, verflucht, parfumluchtjes of emoties.

Episodisch expiratoir piepen ('episodisch piepen' in de rest van de tekst): episodisch (twee of meer episodes in de voorgeschiedenis) piepende uitademing, al dan niet met hoesten, meestal ten tijde van een bovensteluchtweginfectie. Dit is een symptoomdiagnose die bij jonge kinderen (tot zes jaar) gesteld wordt.

Inspanningsastma: astmatische symptomen uitgelokt door inspanning.³

Reversibiliteit: tijdens spirometrie aangetoonde toename van de FEV₁ van 12% of meer na bronchodilatatie ten opzichte van de uitgangswaarde (voorbeeld: FEV₁-toename van 1000 ml naar ≥ 1120 ml). In het longfunctielaboratorium in het ziekenhuis wordt veelal als grenswaarde een toename van de FEV₁ met 9% of meer van voorspeld gebruikt (voorbeeld: FEV₁-toename van 90% naar ≥ 99% van voorspeld).

Bronchiale hyperreactiviteit: verhoogde reactiviteit van de luchtwegen voor allergische of niet-allergische prikkels.

Bij kinderen tot 6 jaar zal meestal worden volstaan met het stellen van de symptoomdiagnose 'recidiverend (expiratoir) piepen, al dan niet met hoesten', in de standaard verkort aangeduid als 'episodisch piepen'. De reden hiervoor is dat het karakteristieke

Tabel 1	Mate van astmacontrole, analoog aan GINA-richtlijnen (Global Initiative for Asthma)		
<i>Beoordeling actuele controle (bij voorkeur gedurende een periode van 4 weken)</i>			
	Volledige controle (<i>alle onderstaande items aanwezig</i>)	Gedeeltelijke controle (<i>1 of 2 van onderstaande items aanwezig in willekeurige week</i>)	Onvoldoende controle (<i>3 of meer van onderstaande items aanwezig in willekeurige week</i>)*
Symptomen overdag	2 maal of minder/week	3 maal of meer/week	3 maal of meer/week
Beperking activiteiten	Geen	Ja	Ja
Nachtelijke symptomen	Geen	Ja	Ja
Gebruik noodmedicatie	2 maal of minder/week	3 maal of meer/week	3 maal of meer/week
Spirometrie	Normaal	Afwijkend	Afwijkend

* Elke exacerbatie wordt gezien als onvoldoende controle.

astmapatroon van aanvalsgewijs optreden van kortademigheid met piepen veelal afwezig is en spirometrie bij deze jonge kinderen niet kan worden uitgevoerd. Inspiratoir piepen valt buiten het bestek van deze standaard.

Bij kinderen van 6 jaar en ouder kan op grond van het klachtenpatroon (aanvalsgewijs optreden van kortademigheid met piepen en eventueel hoesten), auscultatie van de longen op het moment van een aanval, screeningsonderzoek naar sensibilisatie op inhalatieallergenen en spirometrie met redelijke zekerheid de diagnose astma worden gesteld.⁴

Kinderen met astma ouder dan 12 jaar verdienen extra aandacht vanwege de verhoogde kans op therapieontrouw, mogelijk startend rookgedrag en schoolkeuzes die van belang zijn voor toekomstige beroepen.

Doel van de behandeling van alle kinderen met astma is het bereiken van een volledige astmacontrole. Bij volledige astmacontrole wordt daarnaast gestreefd naar zo min mogelijk medicatie met zo weinig mogelijk bijwerkingen; een en ander in afstemming met wensen en verwachtingen van kinderen en hun ouders of verzorgers.

De mate van astmacontrole wordt onderscheiden in drie niveaus (tabel 1).⁵

Epidemiologie

In de algemene Nederlandse bevolking zijn ongeveer 85.000 kinderen met astma. De prevalentie in de huisartsenpraktijk bij kinderen van 1 tot 4 jaar is 33,8 per 1000 patiënten; bij kinderen van 5 tot 14 jaar is deze 35,9 per 1000 patiënten. Bij jonge kinderen komt astma ongeveer tweemaal zo vaak voor bij jongens als bij meisjes. Kinderen van Turkse en Marokkaanse oorsprong lijken minder vaak astma te hebben dan kinderen van Nederlandse, Surinaamse en Antilliaanse herkomst. Astma komt vaker voor bij te vroeg geboren kinderen. Kinderen woonachtig in grote steden hebben vaker luchtwegklachten en astma dan kinderen op het platteland. Er is een sterke correlatie tussen astma, allergische rinitis en constitutioneel eczeem bij kinderen.⁶

Astma op kinderleeftijd hoeft niet te leiden tot astma in het latere leven. Ruim eenderde van alle kinderen maakt één of meer periodes met expiratoir piepen door vóór de leeftijd van 3 jaar, veelal aansluitend aan virale bovensteluchtweginfecties. Meer dan de helft van deze kinderen heeft op de leeftijd van 6 jaar geen klachten meer. Bij tweederde van de kinderen bij wie de diagnose astma is gesteld op de leeftijd van 6 jaar of ouder, verdwijnen de symptomen en klachten vóór of rond de puberteit. Bij de helft van deze groep treden later echter opnieuw klachten op.⁷

Pathofysiologie en etiologie

Astma is een aanvalsgewijs optredende bronchusobstructie op basis van verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor allergische prikkels (IgE-gemedieerd) en voor niet-allergische prikkels (inspanning, rook, stof, mist, kou, virale infecties) met als pathologisch substraat een chronische ontstekingsreactie. Bij astma spelen dezelfde pathofysiologische mechanismen een rol als bij allergische rinitis (zie de NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis). Naast 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.⁸ Roken door ouders of verzorgers na de geboorte leidt tot meer en ernstiger luchtwegklachten bij kinderen met astma.⁹ Kinderen met constitutioneel eczeem hebben een verhoogde kans op astma.¹⁰

Primaire preventie van astma is niet 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 en astma bij het kind.¹¹ Het geven van borstvoeding zoals door de WHO aanbevolen lijkt een tijdelijk beschermend effect op het ontstaan van astma en eczeem te hebben. Het blijft onzeker of borstvoeding het risico op het ontstaan van astma daadwerkelijk vermindert.¹² Of een dieet tijdens de lactatieperiode effectief is om de ontwikkeling van astma te voorkomen, is onvoldoende bekend. De rol die blootstelling aan infecties op jonge leeftijd speelt in de ontwikkeling van het immuunsysteem en de invloed daarvan op het ontwikkelen van astma en andere allergische aandoeningen is niet duidelijk. Vaccinaties zoals die binnen het Rijksvaccinatieprogramma gegeven worden hebben geen invloed op het ontstaan van astma.¹³

De symptoomdiagnose episodisch piepen op kinderleeftijd kent verschillende klinische patronen ('fenotypes'). Er kan geen betrouwbaar onderscheid worden gemaakt in fenotype als het kind zich voor het eerst presenteert met piepen. Het meest voorkomende fenotype, vooral bij kinderen tot 6 jaar, is periodiek piepen, hoesten en kortademigheid geassocieerd met virale bovensteluchtweginfecties; tussendoor zijn de kinderen symptoomvrij. Een minderheid van de kinderen ontwikkelt piepen dat ook optreedt bij andere prikkels. Zij hebben mogelijk meer kans op astma. Obesitas lijkt de herkenning en behandeling van astma te compliceren.¹⁴

Richtlijnen diagnostiek

De presentatie van de klachten is leeftijdgebonden. Op jonge leeftijd zijn deze klachten vooral een recidiverende, piepende uitademing en hoesten. Op oudere leeftijd komt het klassieke patroon van aanvalsgewijze klachten van piepende uitademing en kortademigheid meer voor.

Voor acute benauwdheid: zie *Richtlijnen acute ernstige kortademigheid* in deze standaard.

Anamnese

Als er op basis van het klachtenpatroon redenen zijn de diagnose astma te overwegen, besteedt de huisarts aandacht aan het volgende:

- ernst, duur en patroon van de luchtwegklachten:
 - piepende uitademing (kernsymptoom), hoesten, kortademigheid;
 - invloed van de klachten op het functioneren overdag, thuis of op school (zoals schoolverzuim) en 's nachts;
 - de frequentie (incidenteel, regelmatig, dagelijks) en duur van de episodes en de duur van symptoomvrije periodes tussen de aanvallen;
- aanwijzingen voor allergische prikkels:
 - klachten passend bij een allergische rinitis;
 - optreden of verergeren van klachten in een vochtige omgeving (huisstofmijt), in voorjaar (pollen van bomen) of zomer (pollen van grassen, onkruiden), bij contact met dieren (katten, honden, knaagdieren, paarden) of door andere factoren;
- aanwijzingen voor niet-allergische prikkels:
 - persistente klachten na virale luchtweginfecties;
 - klachten, of verergering van klachten, bij blootstelling aan koude of vochtige lucht, mist, (tabaks)rook, stof, luchtverontreiniging, baklucht, verflucht, parfumluchtjes of emoties;
 - luchtwegklachten tijdens of na lichamelijke inspanning;
- roken:
 - door ouders, verzorgers of anderen in de omgeving van het kind;
 - door het kind zelf.

Overige aandachtspunten:

- voorgeschiedenis:
 - frequente luchtweginfecties of eerdere periodes met hoesten, piepen of 'bronchitis';
 - andere atopische aandoeningen, zoals constitutioneel eczeem;

- 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 zuurstof-toediening en/of kunstmatige beademing (bronchopulmonale dysplasie);
- groeiachterstand nu of in het verleden;
- familie:
 - het voorkomen 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 sub- of intercostaal, neusvleugelen, gebruik van hulpademhalingspijpen, cyanose);
- onderzoekt keel, neus en oren bij vermoeden van een bovensteluchtweginfectie;
- inspecteert de voorkeurslokalisaties van constitutioneel eczeem bij vermoeden van een atopische constitutie;
- ausculteert hart en longen, let daarbij op de aanwezigheid van souffles, verlengd expirium en/of expiratoir piepen, en bepaalt de ademhalings- en hartfrequentie.¹⁵

Daarnaast let de huisarts op:

- de aanwezigheid van obesitas omdat dit de diagnostiek en behandeling van astma mogelijk kan compliceren;
- (afbuigen van) de lengte- en/of gewichtscurve;
- (achterblijven in) de psychomotorische ontwikkeling.

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

Aanvullend onderzoek

- Bij kinderen van één tot zes jaar: verricht screeningsonderzoek op inhalatieallergenen bij kinderen met *anamnestische aanwijzingen* voor een allergie om de diagnose astma meer of minder waarschijnlijk te maken, indien de uitslag directe consequenties voor het verdere beleid heeft.
- Bij kinderen van zes jaar en ouder:
 - verricht een screeningsonderzoek op inhalatieallergenen, ongeacht de aan- of afwezigheid

van aanwijzingen voor een allergische oorzaak of allergische rinitis, aangezien dit richting kan geven aan het saneringsbeleid;

- bij hoge waarschijnlijkheid voor het bestaan van astma, zoals een reeds geobserveerde duidelijke klinische afname van dyspneu en piepen na toediening van een kortwerkend bèta-2-sympathicomimeticum (SABA; short-acting beta-2-agonist) door de huisarts, heeft diagnostische spirometrie weinig toegevoegde waarde; spirometrie is evenmin zinvol bij een beperkte waarschijnlijkheid voor het bestaan van astma. Spirometrie (flowvolumecurve met meting van FEV₁, en FVC en reversibiliteitstest) kan een toegevoegde waarde hebben bij twijfel aan de diagnose astma (diagnostische spirometrie).^{16,17} Verricht spirometrie bij voorkeur op het moment dat het kind klachten heeft. Aanwezigheid van reversibiliteit (FEV₁-toename van 12% of meer ten opzichte van de uitgangswaarde) ondersteunt de diagnose astma. Over de interpretatie van een toename tussen 9 en 12% van de uitgangswaarde bestaat geen consensus; dit wordt beschouwd als een lichte vorm van reversibiliteit. In een longfunctielaboratorium in het ziekenhuis wordt veelal de mate van reversibiliteit uitgedrukt

als percentage van de voorspelde waarde. Een toename van de FEV₁ met 9% of meer van de voorspelde waarde ondersteunt dan de diagnose astma. Het vereist veel oefening en een ervaren longfunctieassistentie om kinderen technisch goed te laten blazen bij spirometrisch onderzoek.

Bij de diagnostiek van astma heeft de piekstroommeter geen plaats meer.

Bij screenend onderzoek op inhalatieallergenen wordt het bloed getest op de aanwezigheid van antistoffen tegen de belangrijkste inhalatieallergenen: huisstofmijt, gras- en boompollen, hond, kat, schimmels en kruidpollen. Bij vermoeden van een allergie voor knaagdieren wordt – ook als het screeningsonderzoek negatief is – het desbetreffende allergeenspecifieke IgE aangevraagd.

Onderzoek naar sensibilisatie van voedselallergenen heeft geen toegevoegde waarde. Ook meting van stikstofmonoxide (FeNO) heeft geen plaats in de eerstelijnsdiagnostiek.¹⁸ 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, aan te tonen of uit te sluiten.

Tabel 2

Waarschijnlijkheid diagnose astma (bron: NVK-richtlijn 2013; aangepaste versie vanuit BTS-guideline (British Thoracic Society))

Aanwijzingen die de diagnose astma waarschijnlijker maken

- Meer dan één van de volgende kenmerken: *piepen* (kernsymptoom), hoesten, kortademigheid of benauwdheid, vooral als deze symptomen:
 - vaak voorkomen en terugkeren;
 - 's nachts het ergst zijn;
 - optreden in reactie op inspanning of andere prikkels zoals blootstelling aan allergenen, sigarettenrook, koude of vochtige lucht, of bij emoties of slappe lach.
- Aangetoond specifiek IgE tegen inhalatieallergenen.
- Voorgeschiedenis met atopische aandoening.
- Familieanamnese van atopische aandoening en/of astma.
- Piepend verlengd expirium over meerdere longvelden bij auscultatie.
- Duidelijke verbetering van symptomen of longfunctie in reactie op kortwerkende luchtwegverwijder.

Aanwijzingen die de diagnose astma minder waarschijnlijk maken

- Alleen symptomen ten tijde van verkoudheid/bovensteluchtweginfectie.
- Alleen hoesten zonder piepen of kortademigheid.
- Langer durende productieve hoest in de anamnese.
- Klachten van duizeligheid, lichtheid in het hoofd, tintelingen in handen, voeten en rond de mond.
- Bij herhaling normaal lichamelijk onderzoek ten tijde van symptomen.
- Normale longfunctie ten tijde van symptomen.
- Geen respons op proefbehandeling.
- Klinische verschijnselen die passen bij een andere diagnose.

Evaluatie

Bij kinderen tot zes jaar stelt de huisarts de symptoomdiagnose episodisch piepen bij twee of meer episodes met expiratoir piepen en alleen in uitgesproken gevallen (zie tabel 2) de diagnose (waarschijnlijk) astma. Een negatief screeningsonderzoek op inhalatieallergenen sluit het ontwikkelen van een inhalatieallergie niet uit.

Bij kinderen van zes jaar en ouder is astma meer of minder waarschijnlijk, afhankelijk van aanwezigheid van de aanwijzingen in tabel 2.

Differentiaaldiagnoses

- Denk bij kinderen tot 1 jaar die langdurig hoesten of piepen ook aan tracheo- of bronchomalacie, aangeboren afwijkingen van hart of grote vaten, of een corpus alienum in de onderste luchtwegen.¹⁹ De diagnostiek naar cystische fibrose is in 2011 in het hielprikonderzoek bij pasgeborenen opgenomen; cystische fibrose zal dus differentiaal-diagnostisch minder vaak een rol spelen.
- Denk bij acute benauwdheid ook aan bronchiolitis, pseudokroep en een corpus alienum. Voor de behandeling van bronchiolitis en pseudokroep wordt verwezen naar de NHG-Standaard Acuut hoesten.
- Denk bij kinderen ouder dan twaalf jaar met benauwdheid die niet goed reageert op luchtwegverwijding en die gepaard gaat met bijvoorbeeld druk op de borst, tremoren en paresthesieën ook aan stressgerelateerde ademhalingsproblemen.²⁰

Richtlijnen behandeling

Doel van de behandeling van alle kinderen met astma is een zo goed mogelijke astmacontrole, al dan niet met medicatie in een zo laag mogelijke dosering en toedieningsfrequentie en met zo min mogelijk bijwerkingen (tabel 1).

Voorlichting en begeleiding

De huisarts geeft voorlichting over de volgende aspecten:

- aard van de aandoening:
 - episodisch piepen is een symptoomdiagnose bij jonge kinderen die een piepende uitademing hebben, vooral na virale luchtweginfecties. Slechts een minderheid van deze kinderen ontwikkelt op latere leeftijd astma;
 - astma is in het algemeen een goed behandelbare aandoening waarbij de klachten uitgelokt kunnen worden door virale luchtweginfecties,

allergische prikkels (vooral huisstofmijt, huisdieren, gras- en boompollen) en niet-allergische prikkels (vocht, stof, rook, kou, inspanning);

- manier waarop het kind en de ouders met de aandoening omgaan:
 - bespreek belemmeringen in het functioneren door angst voor kortademigheid;
 - bespreek tevens de mogelijke schaamte voor het gebruik van medicatie in gezelschap en op school;²¹
 - sporten wordt, net als bij kinderen zonder astma, aanbevolen. Indien een kind inspanningsgebonden klachten heeft, kan het voor het sporten een kortwerkend bèta-2-sympathicomimeticum inhaleren;
- doel en werking van de medicatie:
 - bij incidentele klachten worden kortwerkende luchtwegverwijders per inhalatie gebruikt en bij meer frequente klachten ontstekingsremmers per inhalatie; het is essentieel dat ontstekingsremmers dagelijks gebruikt worden met daarnaast ‘zo nodig’ kortwerkende luchtwegverwijders;
- instructie van de inhalatietechniek:
 - benadruk het belang van een goede inhalatietechniek. De huisarts stemt met de apotheker af wie de inhalatie-instructie geeft en wie de inhalatietechniek periodiek controleert;
- het zorgproces:
 - de huisarts informeert de patiënt over de gewenste frequentie van controleafspraken en de rol van de praktijkondersteuner daarbij.

In aansluiting op de gegeven mondelinge voorlichting kan de huisarts de patiënt verwijzen naar de informatie over astma bij kinderen op de NHG-publiekswebsite www.thuisarts.nl of de betreffende tekst (voorheen NHG-Patiëntenbrief) meegeven (via het HIS). Deze patiënteninformatie is gebaseerd op de NHG-Standaard. Daarnaast is een patiëntenversie van de zorgstandaard astma bij kinderen en jongeren beschikbaar en kan de huisarts voor praktische informatie aan ouders en kind wijzen op het bestaan van het Longfonds (zie www.longfonds.nl).

Niet-medicamenteuze advisering

Niet roken. Het streven naar een rookvrije omgeving is de belangrijkste niet-medicamenteuze maatregel. De huisarts dient roken door het kind zelf, door ouders/verzorgers of door anderen in de omgeving van het kind dringend af te raden (zie ook de NHG-Standaard Stoppen met roken).

Influenzavaccinatie. Voor advies over influenzavaccinatie wordt verwezen naar de NHG-Standaard Influenza en influenzavaccinatie.²²

Saneren. Het bewijs voor de effectiviteit van huisstofmijtsanering is beperkt.²³ Rekening houdend met het individuele klachtenpatroon en de (financiële) mogelijkheden kan bij een positieve test op inhalatieallergenen en afhankelijk van de ernst van de klachten aandacht besteed worden aan de volgende aspecten:

- vermijden van contact met huisdieren;²⁴
- vermindering van de blootstelling aan huisstofmijt.²⁵

Daarnaast kan het vermijden van niet-allergische prikkels besproken worden afhankelijk van een anamnestic verband met een of meer niet-allergische prikkels (bijvoorbeeld parfumlucht, baklucht, overgang van warme naar koude lucht, inspanning).

Ademhalingsoefeningen. Ademhalingsoefeningen ter behandeling van het astma door de fysiotherapeut of logopedist kunnen in bepaalde situaties wellicht zinvol zijn. Bewijs hiervoor ontbreekt echter.²⁶

Lichaamsbeweging. De huisarts adviseert ook bij kinderen met astma de Nederlandse beweegnorm voor kinderen: ten minste twee keer dertig minuten per dag matig intensief bewegen (zoals stevig doorfietsen). Stem de adviezen af op de mogelijkheden, wensen en motivatie van het kind (en de ouders).

Obesitas of overgewicht. Hoewel niet vaststaat dat gewichtsreductie bij kinderen met astma en obesitas effectief is voor de verbetering van astma, is afvallen aangewezen om algemene gezondheidsredenen en omdat obesitas de behandeling van astma mogelijk compliceert.¹⁴

Medicamenteuze therapie

Algemene principes

- De voorkeur gaat uit naar inhalatiemedicatie. Hiervan bestaan twee soorten toedieningsvormen (tabel 3):
 - dosisaerosolen: een dosisaerosol dient altijd in combinatie met een voorzetkamer gebruikt te worden (tenzij het een ademgestuurde dosisaerosol betreft); een dosisaerosol zonder voorzetkamer heeft als nadeel dat het tegelijk indrukken en inademen lastig is waardoor de longdepositie niet optimaal is;
 - poederinhalatoren: bij poederinhalatoren bestaat het coördinatieprobleem van indrukken en inademen niet; hierbij is voldoende inspiratiekracht nodig.²⁷

Tabel 3	Toedieningsvormen*
Leeftijd	Toedieningsvorm
0-12 maanden	dosisaerosol met voorzetkamer plus baby masker
1-4 jaar	dosisaerosol met voorzetkamer plus kindermasker
> 4-6 jaar	dosisaerosol met voorzetkamer plus mondstuk
> 6 jaar	dosisaerosol met voorzetkamer plus mondstuk, dosisaerosol ademgestuurd, poederinhalator

*De leeftijdsgrenzen zijn arbitrair; het hangt van de inspiratiekracht van het individuele kind af wanneer het een poederinhalator kan gaan gebruiken. Streef bij gebruik van verschillende middelen naar uniformiteit in de toedieningsvorm.

De huisarts kan tijdens het spreekuurcontact een proefbehandeling met salbutamol geven indien er op dat moment klachten zijn van kortademigheid en piepen. Als geen verbetering plaatsvindt, is het voorschrijven van salbutamol niet zinvol. Bij duidelijke afname van dyspneu en expiratoir piepen wordt continueren van salbutamol wel aanbevolen.

Symptomatische behandeling met luchtwegverwijders.

Hiertoe behoren de kort- en langwerkende bèta-2-sympathicomimetica en anticholinergica. Deze middelen verminderen de bronchusobstructie maar hebben geen anti-inflammatoire werking. Luchtwegverwijders dienen daarom niet als enige therapie bij een onderhoudsbehandeling te worden gebruikt, wel als alleen incidenteel medicatie noodzakelijk is, zoals bij inspanningsastma. In dat geval kan worden volstaan met een kortwerkend bèta-2-sympathicomimeticum (short-acting beta-2-agonist; SABA) (tabel 4).²⁸ 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. Om tandbederf te voorkomen wordt aangeraden na gebruik van bèta-2-sympathicomimetica de mond te spoelen.²⁹ Voor de toepassing van anticholinergica bij kinderen is onvoldoende onderbouwing.³⁰

Onderhoudsbehandeling met 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.³¹ De werking van ICS is minder effectief indien de patiënt (mee)rookt.³² De meest voorkomende lokale bijwerkingen zijn orofaryngeale candidiasis en heesheid. Gebruik van ICS kan de lengtegroei van kinderen in het eerste jaar van de behandeling vertragen, met gemiddeld ongeveer anderhalve centimeter. De eindlengte van kinderen die langdurig ICS hebben gebruikt valt daarmee ruim binnen de normale range.³³ 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.

Bij kinderen van zes jaar en ouder is de effectiviteit van ICS aangetoond op longfunctie, symptomen, vermindering van exacerbaties, bronchiale hyperreactiviteit, inspanningsgebonden bronchusobstructie en de kwaliteit van leven. Behandeling van kinderen jonger dan 6 jaar met astma heeft waarschijnlijk vergelijkbare effecten, maar de werkzaamheid kan variëren omdat adequaat inhaleren lastiger is. Bij kinderen jonger dan 6 jaar met episodisch piepen dat alleen optreedt bij virale bovenste-luchtweginfecties, staat de werkzaamheid van ICS niet vast.

De vier beschikbare soorten ICS zijn even werkzaam.³⁴ Van belang is bij het individuele kind de optimale toedieningsvorm vast te stellen, en een hierbij passend ICS voor te schrijven in een normale dagdosering (zie tabel 5). Beclometason extrafijn heeft een betere longdepositie dan beclometason en moet daardoor lager gedoseerd worden.

Combinatie van ontstekingsremmers en langwerkende bèta-2-sympathicomimetica. Bij kinderen is niet aangetoond dat een combinatie van een ontstekingsremmer en een langwerkend bèta-2-sympathicomimeticum (long-acting beta-2-agonist, LABA) aanvullende waarde heeft boven het gebruik van een ontstekingsremmer alleen. De standaard adviseert LABA (in combinatie met ICS) alleen na consultatie van of verwijzing naar de kinder(long)arts, voor te schrijven bij kinderen met gedeeltelijke of onvoldoende astmacontrole met een normale dagdosering ICS (zie tabel 5).³⁵

Leukotriënenreceptorantagonisten (LTRA). Evenals bij de LABA's lijkt er vooralsnog alleen plaats voor LTRA na consultatie van of verwijzing naar de kinder-

(long)arts van een kind met gedeeltelijke of onvoldoende astmacontrole met een normale dagdosering ICS.³⁶

Overige middelen. De anticholinergica tiotropium, aclidinium en glycopyrronium en de LABA indacaterol zijn niet geregistreerd voor astma en worden niet aanbevolen. Subcutane en sublinguale immuuntherapie worden niet aanbevolen voor de behandeling van astma bij kinderen en adolescenten, vanwege een gebrek aan bewijs voor de effectiviteit van de interventies op astma-uitkomsten, en vanwege de nadelen die met de behandeling gepaard gaan.

Stappenplan

Het stappenplan is afhankelijk van de leeftijd van het kind. Beoordeel bij iedere volgende stap in de medicamenteuze behandeling:

- de therapietrouw;
- de inhalatietechniek;
- het vermijden van (niet-)allergene prikkels.

Heroverweeg de diagnose astma indien bij goed gebruik van de medicatie de klachten persisteren.

Kinderen jonger dan 1 jaar

Behandeling met SABA bij kinderen jonger dan 1 jaar heeft het karakter van een proefbehandeling die geëvalueerd dient te worden. Bij ernstig benauwde kinderen wordt geadviseerd dit tijdens het consult te doen. Starten met behandeling met ICS bij kinderen jonger dan 1 jaar wordt niet geadviseerd zonder verdere diagnostiek door een kinder(long)arts.

Kinderen 1 tot 6 jaar

Het starten van medicatie onder de 6 jaar heeft het karakter van een proefbehandeling, omdat er meestal sprake is van een symptoomdiagnose episodisch piepen. Het effect van elke proefbehandeling dient geëvalueerd te worden. Het starten met en de duur van een proefbehandeling zijn afhankelijk van de ernst, de aard en de duur van de klachten en de leeftijd van het kind. Voor de doseringen zie tabel 4 en tabel 5.

Stap 1

- geef bij de symptoomdiagnose episodisch piepen of de diagnose waarschijnlijk astma een SABA via een dosis-aerosol met voorzetskamer met masker (tot 4 jaar) of mondstuk (vanaf 4 jaar) en evalueer het effect direct aansluitend aan het contact;

Tabel 4		Stap 1 Kortwerkende bèta-2-sympathicomimetica	
Geneesmiddel	Leeftijd		Dosering
Salbutamol	elke leeftijd	100-200 microg/dosis (dosisaerosol, poederinhalator)	zo nodig 1-4 dd 1-2 inhalaties, maximaal 8 inhalaties/dag
Terbutaline	≥ 4 jaar	500 microg/dosis (poederinhalator)	zo nodig 1-4 dd 1-2 inhalaties, maximaal 8 inhalaties/dag

Tabel 5		Stap 2 Inhalatiecorticosteroiden (normale dagdoseringen)*	
Geneesmiddel	Leeftijd		Dosering
Beclometason	≥ 1 jaar	200 microg/dosis (dosisaerosol, poederinhalator)	2 dd 1 inhalatie
Budesonide	≥ 1 jaar	200 microg/dosis (dosisaerosol, poederinhalator)	2 dd 1 inhalatie
Fluticasonpropionaat	≥ 1 jaar	125 microg/dosis (dosisaerosol) 50 microg/dosis (dosisaerosol) 100 microg/dosis (poederinhalator)	2 dd 1 inhalatie 2 dd 2 inhalaties 2 dd 1 inhalatie
Beclometason extra-fijn	≥ 5 jaar	100 microg/dosis (dosisaerosol)	2 dd 1 inhalatie
Ciclesonide	> 12 jaar	160 microg/dosis (dosisaerosol)	1 dd 1 inhalatie

* ICS onder de leeftijd van 1 jaar niet voorschrijven zonder verdere diagnostiek door een kinder(long)arts; behandeling met ICS bij 1- tot 6-jarigen heeft in alle gevallen het karakter van een proefbehandeling die na minimaal 6 weken geëvalueerd dient te worden.

- schrijf bij verbetering gedurende 1 tot 2 weken dagelijks een SABA voor (zie tabel 4);
- evalueer het effect na 1 tot 2 weken en stop de medicatie indien de klachten over zijn; bij persisteren van de klachten maar wel goed effect van de inhalatiemedicatie kan de behandeling nog 1 tot 2 weken gecontinueerd worden.
- tot 4 weken en verminder bij afwezigheid van symptomen de dosering ICS, in periodes van 4 tot 6 weken, tot de minimale dosering waarbij het kind klachtenvrij is;
- verwijst het kind bij niet bereiken van volledige astmacontrole met een normale dagdosering ICS (zie tabel 5) naar de kinder(long)arts.

Stap 2

- heroverweeg de diagnose bij onvoldoende effect en adequate inhalatie;
- als de symptoomdiagnose episodisch piepen of (allergisch) astma de meest waarschijnlijke diagnose blijft, voeg dan een ICS toe gedurende minimaal 6 weken (zie tabel 5);
- overweeg ook een proefbehandeling met een ICS gedurende minimaal 6 weken indien de klachten na het staken van een SABA binnen 4 weken recidiveren;
- controleer het kind in de instelfase telkens na 2

Kinderen van 6 jaar en ouder

Stap 1

- start bij intermitterend optreden van symptomen (tweemaal per week of minder) symptomatisch met een SABA 'zo nodig' (zie tabel 4); adviseer een consult bij ≥ 3 keer per week gebruik van een SABA;
- geef bij inspanningsastma 10 tot 15 minuten vóór de inspanning een SABA, 1 of 2 inhalaties; dit geeft ongeveer 2 uur luchtwegverwijding.

Stap 2

- start bij frequenter optreden van symptomen, zoals bij gedeeltelijke of onvoldoende astmacontrole, met een ICS gedurende minimaal 6 weken (zie tabel 5);
- voeg bij patiënten met intermitterende symptomen die ≥ 3 inhalaties van een luchtwegverwijder per week nodig hebben een ICS gedurende minimaal 6 weken toe, ook als de symptomen alleen bij inspanning optreden;
- controleer het kind in de instelfase telkens na 2 tot 4 weken en verminder bij het bereiken van volledige astmacontrole de dosering ICS in periodes van 12 weken, tot de minimale dagelijkse dosering waarbij het kind klachtenvrij is.

Stap 3

- als bij gebruik gedurende 12 weken van een normale dosis ICS geen volledige astmacontrole behaald is, wordt de reden daarvan nagegaan, zoals therapieontrouw, verkeerde inhalatietechniek of blootstelling aan prikkels;
- bij gedeeltelijke of onvoldoende astmacontrole ondanks adequate opvolging van de medicamenteuze en niet-medicamenteuze adviezen en een goede inhalatietechniek, is er een indicatie voor verwijzing naar de kinder(long)arts;
- starten met LABA in combinatie met ICS in de eerste lijn wordt niet aanbevolen.

Comorbiditeit

Astma en allergische rinitis komen vaak samen voor en kunnen elkaar beïnvloeden. Indien een kind met astma tevens allergische rinitis heeft, is het belangrijk dit te behandelen (zie de NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis).³⁷ Verondersteld werd dat gastro-oesofageale reflux een negatieve invloed had op de astmacontrole. Er is echter geen bewijs dat behandelen van een niet-symptomatische gastro-oesofageale reflux zinvol is.³⁸ Obesitas lijkt de herkenning en behandeling van astma te compliceren.

Controles

- De huisarts controleert of volledige astmacontrole (tweemaal of minder per week symptomen overdag, geen beperking van activiteiten, geen symptomen 's nachts, tweemaal of minder per week gebruik van noodmedicatie en een normale spirometrie) zijn bereikt.
- De huisarts evalueert een proefbehandeling met SABA na 1 tot 2 weken en controleert bij behandeling met ICS tijdens de instelfase elke 2 tot 4 weken.

- Indien wordt besloten de ICS te continueren, wordt het kind in het eerste jaar ten minste eenmaal per 12 weken gezien.
- Als volledige astmacontrole gedurende 12 weken behaald is, wordt de dosering ICS *verminderd*, rekening houdend met seizoensinvloeden op het optreden van klachten, en bij afwezigheid in de voorafgaande 12 maanden van een ernstige exacerbatie (prednisolonkuur, behandeling buiten kantooruren in eerste of tweede lijn, of ziekenhuisopname). Bij verlaging van de dosering ICS wordt telkens na 12 weken 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 3 tot 6 maanden controle plaats. Tijdens deze controles wordt ook de mogelijkheid bekeken om te *stoppen* met ICS. Indien het kind gedurende langere tijd (6 tot 12 weken) volledige astmacontrole bereikt heeft en in de voorafgaande 12 maanden geen ernstige exacerbatie (prednisolonkuur, behandeling buiten kantooruren in eerste of tweede lijn of ziekenhuisopname) heeft gehad, wordt stoppen met ICS aanbevolen. De huisarts bespreekt dan tevens het tijdig herstarten met ICS en zo nodig een luchtwegverwijder bij het weer optreden van symptomen.
- Aanbevolen wordt om ook kinderen met 'zo nodig' gebruik van een SABA in de eerste 3 tot 6 maanden eenmalig ter controle te zien. De huisarts gaat hierbij na of het klachtenpatroon is toegevoegd en het medicatiebeleid aangepast moet worden. Bij gelijkblijvend klachtenpatroon is verdere controle niet noodzakelijk.
- Overweeg een andere diagnose bij onvoldoende verbetering na adequate astmabehandeling.

De verdere monitoring wordt hieronder besproken en vindt plaats conform de zorgstandaard Astma bij kinderen en jongeren.³⁹ De monitoring kan ook door de praktijkondersteuner uitgevoerd worden. Hierbij wordt systematisch aandacht besteed aan de volgende aspecten:

- de mate van astmacontrole (volledig, gedeeltelijk, onvoldoende);
- het naleven van niet-medicamenteuze adviezen, zoals de beweegnorm (gemiddeld een uur per dag), en het effect daarvan;
- inhalatietechniek en therapietrouw; vraag ouders en kind medicijnen en inhalatoren bij elke controle mee te nemen om de inhalatietechniek te demonstreren;⁴⁰ het verdient aanbeveling dat de praktijk(ondersteuner) beschikt over demonstratie-inhalatoren;

- bespreking van het beleid bij toename van de klachten;
- aanpassing van het beleid bij episodisch piepen en bij patiënten die langdurig klachtenvrij zijn;
- voorkomen van starten met roken, ontraden van roken door ouders/verzorgers;
- school- en beroepskeuze als astmaklachten door specifieke allergenen hierbij mogelijk een rol gaan spelen.
- gebruik van hulpademhalingspijpen;
- ongelijkmatig inspiratoir ademgeruis (verminderd of afwezig ademgeruis bij zeer ernstige dyspneu);
- tachypneu (bij zeer ernstige dyspneu neemt ademfrequentie weer af!);¹⁵
- tachycardie;
- zuurstofsaturatie < 95%.⁴⁴

Behandeling

Bij gedeeltelijke of onvoldoende astmacontrole wordt ten minste jaarlijkse spirometrie aanbevolen. Routinematige spirometrie bij controles wordt niet aanbevolen bij volledige astmacontrole.

Voor het vaststellen van de mate van astmacontrole kan een vragenlijst als de c-ACT (child-ACT; 4 tot 12 jaar), ACT (≥ 12 jaar) of ACQ (> 12 jaar) als hulpmiddel gebruikt worden.⁴¹

Zelfbehandeling. Met ouders en kinderen die adequaat met de aandoening en medicatie omgaan, kunnen afspraken gemaakt worden over zelf starten of ophogen van SABA bij een exacerbatie. Afgesproken wordt dat ze contact opnemen als de middelen onvoldoende effect hebben bij een exacerbatie.⁴² Een geschreven actieplan wordt aanbevolen, met name bij kinderen met gedeeltelijke of onvoldoende astmacontrole.⁴³

Richtlijnen acute ernstige kortademigheid

De huisarts inspecteert het kind en ausculteert de longen en overweegt een eventuele andere oorzaak voor de kortademigheid dan astma. Ga na of er sprake is van (toename van) kortademigheid in rust en meet, indien een saturatiemeter beschikbaar is, de zuurstofsaturatie.

Er is sprake van acute ernstige kortademigheid als er naast expiratoir piepen en een verlengd expirium één of meer van de volgende symptomen zijn:

- intrekkingen inter- of subcostaal, neusvleugelen;

Bij ernstige kortademigheid gaat de voorkeur uit naar een dosisaerosol met een voorzetkamer. Deze toedieningsvorm is even effectief als verneveling.⁴⁵

- Stap 1: geef salbutamol per voorzetkamer, voor dosering zie tabel 6. Herhaal de inhalaties na een kwartier. Verwijs als er geen verbetering is binnen een half uur.
- Stap 2: geef bij kortdurende of onvolledige verbetering een orale predniso(lon)kuur en instructies voor het gebruik van SABA gedurende de eerstvolgende 24 uur (bijvoorbeeld inhalatie elke 3 uur via een voorzetkamer). Controle vindt de volgende dag plaats.

Verwijzing

Verwijzing vindt plaats bij:

- alarmsymptomen (uitputting, cyanose, bewustzijnsdaling, zuurstofsaturatie < 92%), met spoed;
- uitblijven van voldoende verbetering binnen een half uur;
- 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 12 maanden.

Bij alarmsymptomen: bel een ambulance met U1-indicatie en geef – indien beschikbaar – zuurstof (10 liter/min) in combinatie met verneveling met sal-

Tabel 6 Medicamenteuze therapie van acuut ernstig astma

Middel en toedieningsvorm	Dosis	Opmerkingen
Salbutamol dosisaerosol 100 microg/dosis met voorzetkamer	4 tot 8 inhalaties (1 inhalatie per keer in voorzetkamer, 5 maal inademen)	herhaal inhalaties na een kwartier; verwijs bij geen verbetering binnen half uur
Prednis(ol)on (off-label) tablet van 5 mg, bij zuigelingen en peuters drank (5 mg/ml)	1 tot 2 mg/kg lichaamsgewicht (max. 40 mg/dag) in 2 doses gedurende 3 tot 5 dagen	ineens stoppen, geleidelijk minderen niet nodig

butamol (< 4 jaar: 2,5 mg; ≥ 4 jaar: 2,5-5,0 mg) en ipratropiumbromide (< 4 jaar: 250 microg; ≥ 4 jaar: 500 microg). Streef naar een zuurstofsaturatie > 94%. Zie voor details de Farmacotherapeutische richtlijn Geneesmiddelen in spoedeisende situaties (www.nhg.org).

Controle

- Bij voldoende verbetering: spreek de volgende dag een controle af. Evalueer de klachten en beperkingen, en ausculteer de longen. Ga de reden van de exacerbatie na, let vooral op de therapietrouw, de inhalatietechniek en het vermijden van prikkels. Stel het beleid van voor de exacerbatie eventueel bij, start met ICS als deze nog niet gebruikt werden.
- Bij onvoldoende verbetering: controleer bijvoorbeeld na drie uur, afhankelijk van het beloop van eerdere exacerbaties en de vaardigheden van de ouders.

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.

Landelijke transmurale samenwerkingsafspraken bij kinderen met astma

De samenwerkingsafspraken zijn opgesteld door een werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en het Nederlands Huisartsen Genootschap. De aanbevelingen sluiten aan bij de Zorgstandaard Astma bij kinderen en jongeren (2012), de NVK Richtlijn (2013) en deze NHG-Standaard (2014).

Communicatie en coördinatie

Uitgangspunten zijn:

- In de eerste lijn als het kan, in de tweede lijn als het nodig is.
- Eén hoofdbehandelaar, namelijk de huisarts of de kinder(long)arts.
- Bij consultatie of verwijzing geeft de huisarts aan of het een diagnostisch of een behandelingsprobleem betreft en of het om een eenmalige consultatie dan wel kortdurende of langdurige begeleiding gaat; in de verwijsbrief verstrekt de huisarts relevante gegevens met betrekking tot ziektebeloop, voorgeschiedenis, mate van astmacontrole, medicatie, diagnostische problemen, comorbiditeit, luxerende factoren en competentie verzorgers/kind.

- De kinder(long)arts rapporteert na het vaststellen van de diagnose of een behandelplan, bij terugverwijzing of anders minimaal jaarlijks en tussentijds bij nieuwe gezichtspunten die van belang zijn voor de huisarts.
- Bij kinderen die onder controle van de kinder(long)arts zijn in de diagnostische fase, is de kinder(long)arts primair aanspreekpunt.
- Bij kinderen die onder controle van de kinder(long)arts zijn in de behandelphase, maar zich desondanks melden bij de huisarts met astmagerelateerde klachten, beoordeelt de huisarts het kind volgens de geldende richtlijnen. Afhankelijk van de voorgeschiedenis, de ernst van de exacerbatie, de mate van verbetering op bronchusverwijding of bij twijfel over het beloop de komende 24 uur, overlegt de huisarts met de behandelende (of zo nodig dienstdoende) kinder(long)arts.
- Bij kinderen die onder controle van de huisarts zijn, maar zich desondanks melden bij de kinder(long)arts, beoordeelt de kinder(long)arts het kind en verwijst bij stabiele situatie terug naar de huisarts.
- In bovenstaande gevallen informeren huisarts en kinder(long)arts elkaar bij een belangrijke verandering van de medicatie (zoals structureel verhogen van de onderhoudsmedicatie, prednisolonkuur), bij voorkeur digitaal en indien dit niet mogelijk is door een uitdraai van het consult mee te geven.
- Bij kinderen met volledige astmacontrole met zo nodig medicatie of een normale dosis ICS (volgens de geldende richtlijnen) of tijdens de instelfase van recent door de huisarts vastgesteld astma is de huisarts veelal de hoofdbehandelaar.
- Bij kinderen met aanhoudend gedeeltelijk of onvoldoende astmacontrole is de kinder(long)arts de hoofdbehandelaar. Bij kinderen bij wie astmacontrole bereikt wordt met een hoge dosis medicatie is de kinder(long)arts de hoofdbehandelaar tenzij daar plaatselijk andere afspraken over gemaakt zijn.
- Jongeren met astma die onder controle van de kinder(long)arts zijn krijgen in de overgang van kind naar volwassenheid een andere hoofdbehandelaar. Bij volledige astmacontrole met zo nodig medicatie of een normale dosis ICS is dit meestal de huisarts en bij gedeeltelijke of onvoldoende controle of bij hoge doses medicatie veelal de longarts. De kinder(long)arts en de huisarts of de longarts maken onderling goede afspraken over adequate zorg in deze transitiefase.
- De mondelinge en schriftelijke voorlichting van huisarts en kinder(long)arts is op elkaar afgestemd.

- De huisarts en kinder(long)arts gebruiken een uniform, schriftelijk actieplan.

Consultatie of verwijzing

Consultatie of verwijzing wordt geadviseerd in de onderstaande situaties.

Kinderen jonger dan 1 jaar:

- bij twijfel aan de diagnose zoals bij een kind met onbegrepen klachten van piepen en/of benauwdheid, vooral als die veel invloed hebben op het dagelijks leven. Hierbij kan gedacht worden aan (onderliggende) congenitale aandoeningen zoals tracheo- of bronchomalacie, of afwijkingen van hart of grote vaten;
- bij onvoldoende verbetering door behandeling met een SABA bij een kind met klachten van piepen en/of benauwdheid, vooral als de klachten veel invloed hebben op het dagelijks leven. Behandeling met ICS van een kind jonger dan 1 jaar is in het algemeen niet aangewezen in de eerste lijn en voorbehouden aan de kinder(long)arts.

Kinderen van 1 tot 6 jaar:

- bij twijfel aan de symptoomdiagnose episodisch piepen of waarschijnlijk allergisch astma, zoals bij onvoldoende verbetering na behandeling met een adequate dosis SABA gedurende twee tot vier weken;
- bij onvoldoende verbetering bij een kind met de diagnose episodisch piepen of waarschijnlijk allergisch astma na behandeling met een SABA en/of ICS in normale dosis gedurende 6 weken, of eerder, afhankelijk van de leeftijd en de ernst van de klachten.

Kinderen van 6 jaar en ouder:

- bij twijfel aan de diagnose astma (zoals bij onvoldoende verbetering na behandeling met een adequate dosis SABA gedurende twee tot vier weken);
- bij niet bereiken van volledige astmacontrole bij een kind met astma met een normale dosis ICS gedurende drie maanden en adequate zorg, zoals aandacht voor therapietrouw, inhalatietechniek, blootstelling aan prikkels, en comorbiditeit.

Daarnaast is verwijzing gewenst in de volgende situaties:

- indien in de voorafgaande twaalf maanden meer dan één ziekenhuisopname of meer dan één predniso(lo)nkuur wegens astma nodig was.
- bij complicerende of ernstige comorbiditeit of

indien intensieve begeleiding gewenst is vanwege complicerende psychosociale factoren die adequate behandeling structureel bemoeilijken.

Terugverwijzen

- De kinder(long)arts verwijst de patiënt terug indien de vraag van de huisarts beantwoord is, de diagnostiek in de tweede lijn afgerond is of de zorg van de kinder(long)arts niet verder bijdraagt aan het verbeteren van de astmacontrole. Bij terugverwijzen stelt de kinder(long)arts een duidelijk behandelplan op en verstrekt aan de huisarts relevante gegevens met betrekking tot ziektebeloop, medicatie, mate van astmacontrole en toegepaste behandeling.
- Bij volledige astmacontrole met een normale dosis ICS gedurende 3 maanden wordt het kind terugverwezen. Kinderen met volledige astmacontrole met een hogere dosis medicatie dan stap 2 blijven in het algemeen onder controle van de kinder(long)arts, tenzij daarover plaatselijk andere afspraken gemaakt zijn.
- Bij ontslag na ziekenhuisopname of behandeling op de SEH wordt de huisarts ingelicht en wordt aangegeven wie verantwoordelijk is voor de vervolgbehandeling en controle. Indien een patiënt met een eerste exacerbatie direct via de SEH in de tweede lijn terecht is gekomen (zonder ziekenhuisopname), wordt hij terugverwezen naar de eerste lijn, tenzij er indicaties zijn voor behandeling en controle in de tweede lijn.

Acute, ernstige kortademigheid

- Het kind en/of de verzorgers moeten weten wat te doen bij een astma-exacerbatie, bij voorkeur middels een schriftelijk actieplan met andere informatie over bereikbaarheid van de hoofdbehandelaar binnen en buiten kantooruren.
- Ten tijde van de acute aanval dient continue zorg gegarandeerd te zijn door de hoofdbehandelaar.

Aandachtspunten voor bespreking in de regio

Regionaal zijn er verschillen in aanpak mogelijk, afhankelijk van beschikbare expertise en de lokale situatie. Aandachtspunten voor het maken van afspraken zijn:

- (ten minste jaarlijkse) integrale beoordeling (zie de Zorgstandaard Astma bij kinderen en jongeren) van alle kinderen met astma en onderhoudsmedicatie in de eerste of tweede lijn; routinematig (jaarlijkse) spirometrie bij gedeel-

- telijke of onvoldoende astmacontrole bij kinderen vanaf zes jaar;
- regeling van spoedzorg in geval van acute ernstige kortademigheid;
 - consultatie van een kaderhuisarts astma of van de kinder(long)arts;
 - wijze van informatie-uitwisseling; bij controles en bij tussentijdse wijzigingen, organisatie van bereikbaarheid voor overleg en afstemming van de zorg onderling;
 - hoofdbehandelaarschap;
 - terugverwijzing door de kinder(long)arts na opname of SEH-behandeling (bijvoorbeeld binnen zes weken een brief naar de huisarts na opname, medicatiewijziging en SEH-bericht aansluitend aan ontslag, instructie van de patiënt om een controleafspraak bij de huisarts te maken);
 - op elkaar afgestemd voorlichtingsmateriaal in eerste en tweede lijn;
 - afspraken met apotheker(s) in de regio over het uniformeren en regelmatig herhalen van de inhalatie-instructie, het signaleren van overmatig gebruik van luchtwegverwijders en het ondergebruik van ICS.

Afweging door de huisarts en de kinder(long)arts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts en de kinder(long)arts is bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van relevante factoren in de concrete situatie zal bereideneerd afwijken van de in deze paragraaf opgenomen aanbevelingen rechtvaardigen.

Keuzemogelijkheid patiënt

De astmazorg is zo georganiseerd dat de patiënt zelf keuzemogelijkheden heeft en houdt. Dit geldt ongeacht welke lokale afspraken er in een bepaald geografisch gebied gemaakt worden, bijvoorbeeld binnen de context van een zorggroep en ziekenhuis. De patiënt blijft in de gelegenheid een zorgverlener, bijvoorbeeld een arts dan wel een zorginstelling te kiezen.

Totstandkoming

In april 2012 startte een werkgroep met de herziening van de NHG-Standaard Astma bij kinderen. De werkgroep bestond uit de volgende leden: prof.dr. P.J. Bindels, huisarts te Amsterdam en hoogleraar huisartsgeneeskunde aan het Erasmus MC te Rotterdam; E.J. van der

Griendt, kinderarts-pulmonoloog, De Kinderkliniek en Flevoziekenhuis te Almere; dr. M.H. Grol, huisarts-docent AMC te Amsterdam; dr. W. van Hensbergen, huisarts te Amsterdam; T. Steenkamer, kaderhuisarts astma/COPD te Almere; dr. J.H.J.M. Uijen, huisarts te Holten. De begeleiding van de werkgroep en de redactie waren in handen van M.K. Tuut, epidemioloog, PROVA Varsseveld, aangesteld als wetenschappelijk medewerker en dr. R.M.M. Geijer, huisarts, senior wetenschappelijk medewerker, beiden van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap; M.M. Verduijn, apotheker, was betrokken als senior wetenschappelijk medewerker farmacotherapie van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap en dr. J.S. Burgers als hoofd van deze afdeling. J. den Boer was betrokken als wetenschappelijk medewerker van de afdeling Implementatie.

Door de leden van de werkgroep werd desgevraagd geen belangenverstrengeling gemeld. Meer details hierover zijn te vinden in de webversie van de standaard op www.nhg.org.

In april 2013 werd de ontwerpstandaard voor commentaar naar vijftig willekeurig uit het NHG-ledenbestand gekozen huisartsen gestuurd. Er werden acht commentaarformulieren retour ontvangen. In april 2013 werd de concepttekst tevens ter becommentariëring voorgelegd aan enkele referenten. Als referenten bij de standaard traden op: dr. B.E. van Ewijk, kinderarts-pulmonoloog; dr. G.J. Braunstahl en dr. E.J.M. Weersink, beiden longarts en namens de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT); dr. M. Nelissen-Vrancken, namens het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM); D. Dost, J.M. Krijger, E. Wong-Go, K. de Leest, dr. T. Schalekamp, allen apothekers en R. Schoemakers en J. Erkelens, beiden ziekenhuisapothekers i.o., allen namens de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP); R. Kievits-Smeets en J.D. Berg, beiden huisarts en namens CAHAG; dr. J. Oltvoort, namens de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen Nederland (Nefarma); M. Favié, namens de Bond van de Generieke geneesmiddelenindustrie Nederland (BOGIN); A.P.E.F. Versteegde, arts M&G, beleidsadviseur zorg/medisch adviseur namens Zorgverzekeraars Nederland (ZN); M. Danz, apotheker, namens het College voor Zorgverzekering; dr. D. Bijl, hoofdredacteur Geneesmiddelenbulletin (Gebu); dr. A. de Sutter, namens Domus Medica (België); prof.dr. J.C. de Jongste,

dr. P.J.F.M. Merkus, W.A.F. Balemans, allen kinderarts-pulmonoloog, dr. A.F.J. Brouwer, M.C. K  the, beiden kinderarts, allen namens de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK); dr. J.A.H. Eekhof, huisarts en hoofdredacteur van Huisarts en Wetenschap.

Naamsvermelding als referent betekent overigens niet dat de referent de standaard inhoudelijk op ieder detail onderschrijft.

Dr. J.W.M. Muris en J.J.A.M. van Dongen hebben namens de NAS tijdens de commentaarroude beoordeeld of de ontwerpstandaard antwoord geeft op de vragen uit het herzieningsvoorstel. In september 2013 werd de standaard geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie.

De zoekstrategie die gevolgd werd bij het zoeken naar de onderbouwende literatuur is te vinden bij de webversie van deze standaard. Tevens zijn de procedures voor de ontwikkeling van de NHG-Standaarden in te zien in het procedureboek (zie www.nhg.org).

   2014 Nederlands Huisartsen Genootschap

Noot 1 Leeftijdsofbakening

Voor de overgang van de ene levensfase naar de andere of van de ene sociale rol naar de andere, wordt de term 'transitie' gebruikt. Ook de overgang van kind naar volwassenheid (de puberteit) is een transitiefase. Voor zorgverleners is het een grote uitdaging om jongeren in deze fase goede ondersteuning te bieden bij het verwerven van zelfredzaamheid en zelfmanagement. Daarnaast is het belangrijk zich te realiseren dat jongeren met ernstiger vormen van astma feitelijk nog een tweede transitie doormaken. Zij gaan van pediatrie naar volwassenzorg. Hierbij moet ook aandacht zijn voor school- en beroepskeuze.

Hoewel maatwerk gewenst is, zullen jongeren met astma die onder behandeling van een kinder(long)arts staan in de regel vanaf de leeftijd van 16 tot 18 jaar behandeld worden door een longarts. Een goed moment is meestal de overgang van de middelbare school naar andere vormen van onderwijs. Voor jongeren met astma onder behandeling van de huisarts geldt ook dat vanaf de leeftijd van 16 tot 18 jaar de richtlijnen van de NHG-Standaard Astma bij volwassenen gevolgd dienen te worden.

Noot 2 Epidemiologie

Astma bij kinderen komt veel voor. Uit cijfers van het Nationaal Kompas Volksgezondheid, gebaseerd op huisartsenregistraties, wordt de diagnose astma jaarlijks bij bijna 40.000 kinderen (0 tot 19 jaar) gesteld. De prevalentie van astma bij kinderen (0 tot 19 jaar) bedraagt ruim 118.000 in 2007. Onderstaande cijfers laten zien dat astma meer bij jongens dan bij meisjes voorkomt, hoewel de incidentie bij meisjes vanaf de puberteit hoger is. Zie tabel 7.

Opgemerkt moet worden dat, met name in de jongste categorieën, veel kinderen zijn ge  ncleerd met de waarschijnlijke diagnose astma die op latere leeftijd geen astma blijken te hebben.

In 2010 zijn geen kinderen overleden met als primaire doods-oorzaak astma [Smit 2010].

Astma lijkt minder voor te komen bij kinderen van Turkse en Marokkaanse oorsprong. Sociaaleconomische verschillen in de prevalentie van astma zijn in Nederland niet aangetoond [Tabak 2001]. Te vroeg geboren kinderen hebben een grotere kans astma te krijgen [Von Mutius 1993].

Noot 3 Inspanningsastma

Circa 40 tot 90% van de kinderen met astma heeft last van inspanningsastma. Inspanning is na virale luchtweginfecties de meestvoorkomende oorzaak van het optreden van astmatische symptomen bij kinderen. Circa 40% van de kinderen met aangetoond inspanningsastma had geen andere symptomen van astma [Thio 2003].

Noot 4 Onderzoek naar sensibilisatie voor inhalatieallergenen

Standaard allergologisch onderzoek is gericht op onderzoek naar sensibilisatie voor inhalatieallergenen. De combinatie van voedselallergie en astma komt relatief weinig voor. Screening op voedselallergenen is daarom volgens de werkgroep overbodig en duur. Bij aanwijzingen voor voedselallergie kan een eliminatie-provocatietest worden overwogen (zie de NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid).

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 en hond. Antistoffen tegen epidermale producten van knaagdieren worden hiermee niet aangetoond en tests daarop moeten apart aangevraagd worden.

Voor een histamineprovocatietest is in de eerste lijn volgens de werkgroep geen plaats.

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 verwezen naar de kinderarts wdgens 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 rinitis 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 huisartsenpraktijken 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 familie-anamnese voor huisstofmijtallergie, 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: het gevonden bewijs gaat met name over kinderen met persistent hoesten, onderzoek uitgevoerd bij jonge kinderen die piepen is niet bekend. Desondanks is de werkgroep van mening dat een positieve sensibilisatie voor inhalatieallergenen kan bijdragen aan het stellen van de diagnose astma.

Noot 5 Astmacontrole

Het doel van de behandeling van kinderen met astma is het verkrijgen van astmacontrole.

Astmacontrole is in de GINA-richtlijnen gedefinieerd als het verkrijgen van controle over de klinische manifestaties van de ziekte gedurende langere periode met inachtneming van de veiligheid en kosten van de benodigde behandeling.

De in de GINA-richtlijnen gehanteerde indeling voor de mate van astmacontrole wordt geïmplementeerd via de zorgstandaard Astma bij kinderen & jongeren en wordt aanbevolen in deze standaard. Deze indeling is in de hoofdstuktekst van deze standaard opgenomen [Global Initiative for Asthma 2012].

Noot 6 Epidemiologie

Gegevens over de epidemiologie van astma bij kinderen komen uit gegevens van het Nationaal Kompas Volksgezondheid, de LINH-databank (www.nivel.nl/incidentie-en-prevalentiecijfers-in-de-huisartsenpraktijk) en de JGZ-richtlijn astma [Smit 2010, Lanting 2012].

Noot 7 Beloop van astmaklachten

Van 316 kinderen met astma op 7-jarige leeftijd had 28 jaar later 42% de laatste 3 jaar geen klachten meer (tweederde 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 selecte steekproef (n = 750) [Jenkins 1994]. Een kwart van degenen 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, eezem op de kinderleeftijd, vrouwelijk geslacht en ouders met astma. Een geboortecohort uit 1958 werd tot op 33-jarige leeftijd gevolgd; van bijna eenderde 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 7 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 klachtenvrije periode gedu-

rende de puberteit. Onderzoek van Roorda et al. naar de prognose van astma bij 6- tot 14-jarigen toonde aan dat de kans op persistent astma groter is bij meisjes, bij ernstige symptomen en slechtere longfunctie op de kinderleeftijd, maar onafhankelijk is van het voorkomen van atopie bij eerste- en tweede-gradefamilieleden of bij het kind zelf [Roorda 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 2 jaar ruim 60% al niet meer als zodanig bekend was bij de huisarts, en na 10 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 longfunctieonderzoek werd gescreend op astma (klachten en/of verminderde longfunctie of 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].

Kinderen die op jonge leeftijd een vaker voorkomende bronchusobstructie hebben, lijken slechtere uitkomsten op de leeftijd van 16 jaar te hebben (verminderde longfunctie, vaker bronchiale hyperreactiviteit en gebruik van astmamedicatie) [Hovland 2012].

Ongeveer de helft tot tweederde van de kinderen met astma 'groeit er overheen' [Sears 1994]. De kans op persistenten van astma of terugkeer van astma op latere leeftijd is groter bij ernstig astma op de vroege kinderleeftijd, begin van 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 eerste- en tweede-gradefamilieleden [Jenkins 1994, Strachan 1996].

Conclusie: er is relatief sterk bewijs dat veel jonge kinderen met symptomen van astma 'er overheen groeien'. Dit is bij 0- tot 6-jarigen waarschijnlijk gebaseerd op de voorbijgaande diagnose episodisch piepen en de overdiagnostiek van astma.

Noot 8 Roken moeder tijdens zwangerschap

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 [Tager 1995, Martinez 1995, Strachan 1996, Skorge 2005]. Vooral de

Tabel 7 Epidemiologie van astma bij kinderen

Leeftijd	Aantal nieuwe patiënten per jaar		Puntprevalentie	
	Jongens	Meisjes	Jongens	Meisjes
0 tot 4	12.175	5576	12.754	6394
5 tot 9	5228	4307	18.574	11.450
10 tot 14	2896	3402	21.283	15.533
15 tot 19	2175	3075	17.459	14.870

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 [Ahlsten 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].

In een gepoolde analyse van gegevens uit 8 Europese geboortecohorten werd het effect van prenatale blootstelling van kinderen aan rook (door een rokende moeder tijdens de zwangerschap) bepaald. In deze cohorten waren in totaal 21.600 kinderen opgenomen, van wie de moeder in 735 (3,4%) van de gevallen tijdens de zwangerschap rookte, waarbij de moeder in het eerste levensjaar van het kind niet rookte. Roken tijdens de zwangerschap bleek geassocieerd met piepen (OR 1,39; 95%-BI 1,08 tot 1,77) en astma (OR 1,65; 95%-BI 1,18 tot 2,31) op de leeftijd van 4 tot 6 jaar. Hierbij werd tevens een dosisresponsrelatie aangetoond [Neuman 2012].

Conclusie: er is sterk bewijs dat roken tijdens de zwangerschap schadelijk is voor het kind.

Noot 9 Roken ouders

Roken van ouders (ook de vader) of verzorgers leidt tot meer respiratoire morbiditeit bij kinderen met astma. Op grond van een systematische literatuurstudie 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 [Abulhosn 1997].

Desondanks komen veel kinderen met astma in aanraking met tabaksrook. In een onderzoek onder kinderen met astma van 6 tot 18 jaar bleek ongeveer eenderde 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]. Het rookverbod in de horeca is in Engeland geassocieerd met een reductie van het aantal ziekenhuisopnames van kinderen met astma van 8,9% per jaar [Millett 2013].

Noot 10 Astma en constitutioneel eczeem

Van der Hulst et al. voerden een systematische review uit, waarin 13 prospectieve cohortstudies werden geïncludeerd. Zij onderzochten het risico om astma te ontwikkelen bij kinderen met atopisch eczeem op jonge leeftijd. De gepoolde odds ratio (OR) voor het risico op astma na eczeem, vergeleken met kinderen zonder eczeem, in geboortecohortstudies was 2,14 (95%-BI 1,67 tot 2,75). De prevalentie van astma op zesjarige leeftijd in eczeemcohortstudies varieerde tussen 29,5% en 35,8% [Van der Hulst 2007].

Conclusie: kinderen met eczeem op jonge leeftijd hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van astma, maar het risico op astma is lager dan voorheen in het algemeen werd aangenomen.

Noot 11 Allergeenvrij dieet tijdens zwangerschap

Er is onvoldoende bewijs voor een specifiek voedingsadvies voor vrouwen tijdens de zwangerschap of lactatieperiode om kinderen te beschermen tegen ziektes als eczeem en astma. Dat blijkt uit een Cochrane-review, met daarin 5 trials met in totaal 952 deelnemers. Hierin werden trials geïncludeerd waarin werd gekeken naar het vermijden van melk, eieren, of andere 'antigene' voeding gedurende zwangerschap of borstvoeding, of beide. Het voorschrijven van een dieet tijdens de zwangerschap waarin antigenen worden vermeden reduceert waarschijnlijk het risico

op atopische aandoeningen bij hun kinderen niet, en bovendien kan een dergelijk dieet juist negatief werken op de voedingstoestand van moeder en kind [Kramer 2003].

Noot 12 Borstvoeding

In een review van observationele onderzoeken (15 onderzoeken, ruim 15.500 kinderen) is gekeken naar de invloed van het krijgen van uitsluitend borstvoeding (gedurende de eerste 4 tot 6 levensmaanden) op het risico op het ontwikkelen van een allergische aandoening zoals atopische dermatitis, astma en allergische rinitis. Van alle onderzochte maatregelen bleek borstvoeding voor kinderen met een hoog risico op een allergische aandoening het meest geassocieerd te zijn met een verlaaging van het risico op het ontwikkelen van een allergie [Murraro 2004]. Uit een overzicht van Friedman bleek dezelfde associatie [Friedman 2005]. Een meta-analyse van Gdalevich et al. (12 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 1 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 4 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 borstvoedde groep meer kinderen astma [Sears 2002].

Een onderzoek van Burgess et al. onder 7223 vrouwen in Australië laat zien dat het geven van borstvoeding gedurende 4 maanden of langer niet geassocieerd is met een toe- of afname van astma bij hun kinderen op 14-jarige leeftijd [Burgess 2006].

Overweging: 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).

Conclusie: het is onzeker of borstvoeding beschermt tegen het ontwikkelen van astma.

Noot 13 Effect vaccinaties

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 bevorderen [Rümke 2004].

Noot 14 Obesitas

Diagnostiek: in het onderzoek van Jensen et al. werden 4 groepen kinderen (obees met astma (n = 74), niet-obees met astma (n = 249), obees zonder astma (n = 9) en niet-obees zonder astma (n = 29)) in de leeftijd van 8 tot 17 jaar met elkaar vergeleken [Jensen 2013]. Hierbij werd met name gekeken naar longfunctie en ontstekingsmarkers. Obesitas was geassocieerd met beperking van de longfunctie, zowel bij kinderen met als bij kinderen zonder astma. Bij obese meisjes met astma was vaker dan bij jongens sprake van niet-eosinofiele astma. Rastogi et al. onderzochten de rol van Th1-cellen (helpercellen) bij het ontstaan van 'obesitasgeassocieerde astma' in een vergelijkend onderzoek onder 120 kinderen. Kinderen met obesitas en astma bleken een hogere Th1-respons te hebben op phor-

bol-12-myristaat-13-acetaat (PMA) en tetanustoxine en een lagere Th2-respons op PMA en *D. farinae* (soort huisstofmijt) in vergelijking met kinderen met astma en een normaal lichaamsgewicht. Dit verschil in immunologische respons was gecorreleerd aan de longfunctie bij kinderen met obesitas en astma [Rastogi 2012].

Behandeling: in een trial van Forno et al. onder 1027 kinderen met astma (gemiddelde leeftijd 9 jaar, 60% jongens) wordt geconcludeerd dat de respons op budesonide lager is bij kinderen met overgewicht of obesitas dan bij kinderen met een normaal gewicht [Forno 2011].

Conclusie: er zijn aanwijzingen dat obesitas de diagnostiek en behandeling van astma bemoeilijkt. Er is geen onderzoek gevonden naar de effectiviteit van gewichtsreductie bij obese kinderen met astma op astma-uitkomsten.

Noot 15 Normaalwaarden ademfrequentie

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

De werkgroep heeft ervoor gekozen de indeling van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde te hanteren, die toegepast wordt in de richtlijn Acute astma bij kinderen [NVK 2012]. Zie tabel 8

Noot 16 Uitvoering spirometrie

- Instrueer de patiënt 8 uur voorafgaand aan de test geen kortwerkende luchtwegverwijders te gebruiken en gedurende 12 uur geen langwerkende luchtwegverwijders.
- Laat een flow-volumecurve blazen volgens de internationaal geaccepteerde aanbevelingen.
- Dien salbutamol toe via een dosis-aerosol en voorzetkamer in 4 afzonderlijke inhalaties met een interval van 30 seconden.
- Herhaal de meting 10 tot 15 minuten na inhalatie van salbutamol.

Noot 17 Referentiewaarden

Quanjer et al. hebben nieuwe referentiewaarden gepubliceerd die beter passen bij de huidige populaties dan de ECSC (volwassenen, 1983) of Zapletal- (kinderen, 1977) referentiewaarden [Quanjer 2012]. Over de toepassing hiervan wordt begin 2014 besluitvorming verwacht. Dat geldt ook voor het toepassen van een z-score < -1,64 (ook wel het 5^e percentiel, lower limit of normal 5%; LLN 5%) van de FEV₁/FVC, FEV₁ en FVC voor het onderscheid tussen normaal en afwijkend. Omdat een besluit hierover ten tijde van publicatie van deze standaard nog niet genomen was, wordt in deze standaard het onderscheid tussen normaal en afwijkend slechts in algemene termen beschreven.

Noot 18 FeNO-meting

De werkgroep verwijst hiervoor naar de NVK-richtlijn Astma bij kinderen (2013), waarin de volgende aanbeveling is opgenomen: FeNO heeft bij kinderen met astma vooralsnog geen duidelijk toegevoegde waarde in aanvulling op of in plaats van de standaard diagnostiek (gestructureerde anamnese, spirometrie en provocatietesten). Titreren (afbouwen van inhalatiecorticosteroiden) van de behandeling op geleide van FeNO-metingen leidt niet tot een betere uitkomst en wordt niet aangeraden.

Noot 19 Differentiaaldiagnostiek

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 astmamedicatie en door bevindingen bij bronchoscopie [Hofhuis 2003]. Andere differentiaal-diagnostische mogelijkheden zijn: aangeboren afwijkingen van hart of grote vaten, cystische fibrose, of een (onopgemerkt gebleven) corpus alienum [Nix 2004].

Noot 20 Stressgerelateerde ademhalingsproblemen

De werkgroep verwijst hiervoor naar de NVK-richtlijn Astma bij kinderen (2013), waarin de volgende aanbevelingen zijn opgenomen: overweeg in de differentieële diagnose van astma de zogenaamde diagnose 'disfunctionele ademhaling' bij kinderen en adolescenten met aanvallen van benauwdheid die vergezeld gaan van specifieke symptomen (kortademigheid, druk op de borst, duizeligheid, tremoren en paresthesiën) en die niet goed reageren op luchtwegverwijding. Stel de diagnose disfunctionele ademhaling op anamnese en de afwezigheid van positieve tests die een andere diagnose suggereren. Hyperventilatieprovocatietest met een capnogram wordt niet aanbevolen. Het gebruik van een (voor volwassenen gevalideerde) vragenlijst kan behulpzaam zijn.

Bij (vermoeden van) disfunctionele ademhaling kan behandeling door een ervaren oefentherapeut overwogen worden. Afhankelijk van de lokale situatie kan ook (proef)behandeling door een logopedist of ontspanningsoefeningen door middel van yoga in individuele gevallen worden uitgeprobeerd. Bij (een vermoeden van) gelijktijdige of voorafgaande bronchusobstructie is luchtwegverwijding aangewezen.

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 gebruiken van de inhalatieapparaten, angst voor bijwerkingen, zich ongemakkelijk voelen bij het innemen van medicatie en luiheid [Buston 2000].

Noot 22 Griepvaccinatie

De werkgroep verwijst hiervoor naar de Multidisciplinaire richtlijn astma; actuele knelpunten, waaruit de volgende tekst is overgenomen: 'Er is bewijs van hoge kwaliteit dat het aantal exacerbaties ten gevolge van influenza niet verschilt tussen kinderen met astma die wel en niet gevaccineerd zijn tegen influenza [LAN 2013]. Er is bewijs van hoge kwaliteit dat kinderen met astma die gevaccineerd zijn tegen influenza een verbetering in astmasymptomen hebben ten opzichte van kinderen met astma die niet gevaccineerd zijn. De grootte van het verschil is minimaal. Er is bewijs van matige kwaliteit dat de FEV₁ niet verschilt tussen kinderen met astma die wel en niet gevaccineerd zijn tegen influenza. Er is bewijs van matige kwaliteit dat er geen verschil is in gebruik van bronchodilatoren 1 tot 3 dagen na vaccinatie tussen kinderen en volwassenen met astma die wel en niet gevaccineerd zijn tegen influenza. Bij volwassenen en kinderen met astma is influenzavaccinatie mogelijk niet meer geïndiceerd voor alle patiënten.'

De Gezondheidsraad zal begin 2014 een nieuw advies uitbrengen over de indicaties voor influenzavaccinatie. In afwachting hiervan adviseert de werkgroep de NHG-Standaard Influenza en influenzavaccinatie te volgen.

Noot 23 Saneringsadviezen

De werkgroep verwijst hiervoor naar de Multidisciplinaire richtlijn astma; actuele knelpunten, waaruit de volgende tekst is overgenomen: 'Er is bewijs van lage kwaliteit dat combinaties van chemische middelen en fysieke interventies (zoals

Tabel 8		Normaalwaarden ademfrequentie Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde		
Ademhalingsfrequentie (x/min)	Lichte dyspneu	Matige dyspneu	Ernstige dyspneu	
2-3 jaar	≤ 34	35-39	≥ 40	
4-5 jaar	≤ 30	31-35	≥ 36	
6-12 jaar	≤ 26	27-30	≥ 31	
> 12 jaar	≤ 23	24-27	≥ 28	

niet-doorlatende matrashoezen en wassen op 60 graden) niet leiden tot minder astmasymptomen of een hogere FEV₁ [LAN 2013].

De werkgroep merkt in de praktijk echter dat allergeenreducerende maatregelen zinvol kunnen zijn bij individuele patiënten met een aangetoonde allergie, bij wie astma moeilijk onder controle te krijgen is. Bij volwassenen en kinderen met astma worden multiple allergeenreducerende maatregelen in het algemeen niet aanbevolen ter vermindering van de astmasymptomen en verbetering van de FEV₁. Voor patiënten met een aangetoonde allergie bij wie het astma moeilijk onder controle te krijgen is, kunnen allergeenreducerende maatregelen wel zinvol zijn.

Noot 24 Effect wegdoen huisdieren

In Japan is het effect van het wegdoen van huisdieren onderzocht. Het onderzoek werd uitgevoerd bij 20 volwassen patiënten (24 tot 52 jaar), die het advies kregen om de huisdieren weg te doen. De 10 patiënten die het advies opvolgden werden vergeleken met de 10 die hun huisdier behielden. Na ten minste 1 jaar follow-up scoorde de groep zonder huisdier aanzienlijk beter op de metacholineprovocatietest en gebruikte zij minder inhalatiesteroïden, maar de 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 ICS kon verlaagd worden bij alle 10 patiënten die hun dier uit huis plaatsten. Alle patiënten die hun dier thuis hielden moesten meer ICS inhaleren [Shirai 2005].

Een Cochrane-review over maatregelen om bij aanwezigheid van huisdieren de verspreiding van allergenen door de woning te beperken vond onvoldoende onderzoek 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 et al. dat zo tot 24 weken na het verwijderen van de kat in slechts 8 van de 15 huizen de concentratie van kattenallergeen gelijk was aan die van controlehuizen zonder kat [Wood 1989].

Conclusie: er is beperkt bewijs voor de effectiviteit van het wegdoen van (harige) huisdieren bij een bewezen allergie.

Noot 25 Vermindering blootstelling prikkels

Om blootstelling aan huisstofmijt-expositie te verminderen, kan gedacht worden aan de volgende maatregelen:

- vochtbestrijding in huis door regelmatig ventileren van de woning; dit is tevens goed om schimmelvorming te voorkomen;
- 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 1 maal per 2 weken wassen op 60 °C;
- allergeenwerende hoezen voor matras, kussen en dekbed zijn alleen zinvol als onderdeel van een totaalpakket 'vermindering huisstofmijt-expositie';
- in voorkomende gevallen kan een astmaverpleegkundige 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 of kinderdagverblijf nodig zijn.

Noot 26 Effect 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 1 maal per week. De fysiotherapeuten haalden de gestelde behandeldoelen meestal in minder dan 20 behandelingen. Of de Buteyko-methode, een speciale ademhalingsstechniek, bij kinderen symptoomvermindering geeft, zal in een goed opgezet onderzoek onderzocht moeten worden [Ambagtsheer 2005]. Er zijn 3 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 cardiopulmonaire fitness zouden kunnen verbeteren. Meer onderzoek is echter nodig [Ram 2005].

Holloway et al. publiceerden in 2004 een Cochrane-review over ademhalingsoefeningen bij astma. In deze review werden 7, relatief kleine, trials opgenomen. In 2 studies

werden ook kinderen (adolescenten) geïncludeerd. Er waren echter geen analyses separaat voor kinderen [Holloway 2004].

Conclusie: er is onvoldoende bewijs voor het inzetten van ademhalingsoefeningen in de eerste lijn bij kinderen met astma.

Noot 27 Inhalatietechniek

De werkgroep verwijst hiervoor naar de Multidisciplinaire richtlijn astma; actuele knelpunten [LAN 2013]. Uit het oogpunt van kwaliteit en doelmatigheid bij de zorg voor patiënten met astma is het van belang in te zetten op vermindering van het aantal exacerbaties. De volgende principes worden aanbevolen bij preferentiebeleid (bij volwassenen) die met inhalatiemedicatie voor astma worden behandeld:

- Passende inhalatie-instructie is essentieel bij elke eerste uitgifte en elke uitgifte van een ander medicijn en/of inhalator. De apotheker dient dit te waarborgen.
- Bij kinderen kan preferentiebeleid niet worden toegepast, vanwege de heterogeniteit van astma en de grote variatie in vaardigheden, gedrag en groei.
- Een escape vanwege 'medische noodzaak' voor een andere inhalator moet mogelijk zijn, waarbij de keuze van de voorschrijver gerespecteerd moet worden.
- Een optimale match tussen patiënt en inhalator is leidend bij de keuze van de inhalator. Zo nodig wordt de keuze van de inhalator na (herhaal)instructie bijgesteld.
- Indien beschikbaar, wordt aanbevolen een multidose poederinhalator en *pressurized metered dose inhaler* (pMDI) te kiezen met een dosisteller/dosisindicator.
- Pressurized metered dose inhalers (pMDI) dienen altijd te worden voorgeschreven met een voorzetkamer of men dient te kiezen voor een ademgestuurde dosis-aerosol.
- Pressurized metered dose inhalers (pMDI) met salbutamol, niet ademgestuurd, zijn veelal onderling uitwisselbaar.
- Een poederinhalator *multidose* heeft bij dezelfde werkzame stof de voorkeur boven een poederinhalator *singledose*, vanwege het gebruiksgemak.
- De huidige in Nederland beschikbare multidose poederinhalatoren zijn kwalitatief goede inhalatoren. In de beoordeling ten aanzien van onderlinge uitwisselbaarheid is een goede match tussen patiëntkenmerken en inhalator-kenmerken noodzakelijk.
- Het switchen tussen droogpoeder multidose inhalator en droogpoeder *singledose* inhalator vanwege preferentiebeleid wordt ontraden buiten de voorschrijvende dokter en de patiënt om.
- Indien een patiënt meer dan één inhalator nodig heeft, dient waar mogelijk te worden gestreefd naar uniformiteit van inhalatortype.
- Wanneer een patiënt verschillende inhalatoren heeft, in een continue dosering en gebruik, is het advies te kiezen voor een combinatie-inhalator (indien beschikbaar).

De prijzen van inhalatiemedicamenten kunnen van elkaar verschillen. Indien bij de keuze van het medicament uit meerdere even geschikte medicamenten kan worden gekozen, is het van belang om te kiezen voor het laagst geprijsde medicament. Op www.medicijnkosten.nl wordt de prijs van medicijnen met elkaar vergeleken. Het is van belang de ddd-prijzen bij het voorschrijven beschikbaar te hebben, bij voorkeur in het informatiesysteem.

Noot 28 Kortwerkende bèta-2-sympathicomimetica

Kortwerkende 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 SABA 10 tot 15 minuten vóór de inspanning geven ruim 2 uur bescherming tegen inspanningsastma [Global initiative for asthma 2012, McFadden, Jr. 1994].

Noot 29 Salbutamol en cariës

In een rapport van Lareb worden vijf meldingen van patiënten beschreven met cariës geassocieerd met gebruik van salbutamol [Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb 2008]. Ook in de literatuur, in hetzelfde rapport, is onderbouwing en een waarschijnlijk mechanisme beschreven die de relatie tussen gebruik van salbutamol en het optreden van cariës onderschrijft.

Noot 30 Anticholinergica

Er is geen onderzoek gevonden naar het effect van ipratropium als 'zo nodig'-behandeling bij kinderen met astma. Wel is er een Cochrane-review beschikbaar waarin onderhoudsbehandeling van astma bij kinderen met ipratropium is vergeleken met placebo of andere behandeling [McDonald 2003]. In deze review zijn 3 RCT's opgenomen met in totaal 122 kinderen, bij wie ipratropium is vergeleken met placebo. Op geen enkele uitkomstmaat (bijvoorbeeld FEV₁, symptomen, gebruik aanvullende noodmedicatie, ziekenhuisopname) bleek er een statistisch significant verschil te zijn tussen ipratropium en placebo.

Noot 31 Inhalatiecorticosteroiden

Een Cochrane-review van Guevara laat zien dat inhalatiecorticosteroiden (ICS) als onderhoudsbehandeling van astma bij zowel kinderen als volwassenen effectiever zijn dan cromonen waar het gaat om longfunctieparameters, astma-exacerbaties en astmasymptoomscores. Van de 67 RCT's die werden gevonden konden 17 artikelen over kinderen (n = 1279) en 8 artikelen over volwassenen (n = 321) geïncludeerd worden. De groep kinderen die met ICS werd behandeld had aan het eind van het onderzoek een hogere FEV₁, een hogere gemiddelde peakflow-waarde, minder astma-exacerbaties en lagere astmasymptoomscores, en gebruikte minder luchtwegverwijders dan de groep kinderen die behandeld werden met cromonen [Guevara 2006].

Ducharme et al. hebben een systematische review verricht naar de effectiviteit van ICS (beclometason 400 tot 450 microg per dag) versus leukotriëne-receptorantagonisten (LTRA) bij kinderen en volwassenen met mild tot matig astma [Ducharme 2003]. Dertien onderzoeken werden geïncludeerd, waarvan maar één onderzoek bij kinderen. Patiënten die behandeld werden met leukotriëne-receptorantagonisten 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 benauwdheidsklachten, 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 [NVK 2013]. De werkzaamheid van ICS bij kinderen jonger dan zes jaar met episodisch piepen bij virale bovensteluchtweginfecties, staat niet vast. Het bewijs hiervoor is tegenstrijdig [Koolen 2011].

Conclusie: er is consistent bewijs van hoge kwaliteit dat ICS werkzamer zijn bij kinderen met astma dan LTRA en cromonen.

Noot 32 Inhalatiecorticosteroiden bij rokers

Roken en astma zijn geassocieerd met een lagere therapeutische respons op inhalatiecorticosteroiden, zowel na kortdurend gebruik van twaalf weken [Chalmers 2002, Thomson 2005, Tomlinson 2005] 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 2004, Thomson 2005]. Stoppen met roken zou de gevoeligheid van astmapatiënten voor corticosteroiden ten minste gedeeltelijk herstellen [Livingston 2005].

Noot 33 *Inhalatiecorticosteroiden en 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 3 aan de inclusiecriteria. Deze 3 onderzoeken lieten zien dat met een dosering van beclometason van 200 microg 2 maal daags, geïnhaled via de Diskhaler®, een gemiddelde groeivertraging van ongeveer 1,5 centimeter optrad. Deze onderzoeken bestreken een periode van 7 tot 12 maanden [Sharek 2000].

In een review over de relatie tussen inhalatiecorticosteroiden (ICS) en groeiremning bij kinderen met astma laat Brand zien dat inhalatiecorticosteroiden op korte termijn een groeiremning 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 microg per dag voor beclometason of budesonide of 200 microg per dag voor fluticason) [Brand 2001]. In zijn review bespreekt hij 6 onderzoeken 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, dat laat zien dat kinderen met astma later in de puberteit komen dan kinderen zonder astma. De latere puberteit kan onrecht 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].

Kelly et al. publiceerden in 2012 een artikel over het effect van inhalatiecorticosteroidengebruik in de kinderteeltijd, op de uiteindelijke volwassen lengte [Kelly 2012]. Deze studie werd uitgevoerd bij 943 volwassenen die in hun kindertijd in een RCT waren geïncludeerd (4 tot 6 jaar budesonide, nedocromil of placebo). Patiënten uit de budesonidegroep waren gemiddeld 1,2 cm korter dan in de placebogroep (95%-BI -1,9 tot -0,5). Het verschil in lengte tussen de nedocromilgroep en de placebogroep was niet statistisch significant. Een hogere dosis ICS in de eerste 2 jaar was geassocieerd met een kortere lengte (0,1 cm/microg/kg lichaamsgewicht). Er was geen verschil in totale dosis ICS in de follow-upfase en evenmin in frequentie van prednisolonkuren.

De werkgroep is van mening dat het geconstateerde effect op de lengtegroei weliswaar statistisch significant maar niet klinisch relevant is, omdat de lengte op volwassen leeftijd binnen de normale range blijft.

Conclusie: het effect van het gebruik van inhalatiecorticosteroiden op de lengte is niet zodanig dat dit invloed heeft op het voorschrijfbeleid.

Noot 34 *Verschillende soorten inhalatiecorticosteroiden*

De verschillende soorten inhalatiecorticosteroiden zijn vergelijkbaar in effectiviteit. Dat geldt ook voor verschillende vormen van een inhalatiecorticosteroid (bijvoorbeeld extra fijn) [NVK 2013].

Beclometason dipropionaat extra fijn. Extrafijne deeltjes kunnen vooral bij kleine kinderen (< 6 jaar) dieper in de lagere luchtwegen doordringen. Onderzoek naar de klinische meerwaarde hiervan in deze leeftijdsgroep ontbreekt. Er is geen registratie voor beclometason voor kinderen jonger dan 5 jaar. Er zijn 2 studies uitgevoerd bij kinderen ouder dan 5 jaar [Van Aalderen 2007, Robroeks 2008]. Er worden daar geen statistisch significante of klinische relevante verschillen gevonden tussen beclometason dipropionaat extra fijn en

fluticason. Een belangrijk nadeel van de studies is dat in de vergelijking verschillende toedieningsvormen en verschillende ICS zijn gebruikt.

Overwegingen: dat de deeltjesgrootte sterk van invloed is op de longdepositie bij jonge kinderen, onder meer doordat het adempatroon veel minder effect heeft op de depositie, kan een argument zijn om bij jonge kinderen de voorkeur te geven aan het beclometasonpreparaat met extrafijne deeltjes maar het middel is niet geregistreerd voor kinderen onder de 5 jaar.

Conclusie: er zijn geen aanwijzingen uit gerandomiseerd klinisch onderzoek dat beclometason met extrafijne deeltjes effectiever (en veiliger) is dan ICS met normale deeltjes bij kinderen onder de 5 jaar. Beclometason met extrafijne deeltjes is geregistreerd voor kinderen van 5 jaar en ouder.

Ciclesonide. De studies van Von Berg et al. en Vermeulen et al. zijn vooral uitgevoerd in Oostbloklanden en er werden zeer veel in- en exclusiecriteria gehanteerd [Vermeulen 2007, Von Berg 2007]. De kinderen in de studie van Von Berg hadden een baseline FEV₁ rond de 77%, wat lager is dan gemiddeld bij kinderen met astma in Nederland. De toepasbaarheid op de Nederlandse situatie is daarom gering. Een aantal studies vergeleek ciclesonide 1 dd met een ander ICS 1 dd terwijl deze laatste geregistreerd zijn voor 2 dd. Ook in deze studies werden verschillende toedieningsvormen gebruikt. Non-inferioriteit werd aangetoond ten aanzien van FEV₁, percentage dagen zonder astmasymptomen en noodmedicatie. Bijwerkingen werden even vaak gezien in de ciclesonidegroep en zelfs vaker in de studie van Vermeulen et al. (26% versus 18%). Ook lokale bijwerkingen zoals orale candida en heesheid werden even vaak gezien in de ciclesonidegroep. Of systemische bijwerkingen met ciclesonide even vaak voorkomen als bij andere ICS is moeilijk met zekerheid te zeggen omdat onderdrukking van de bijnieren met een surrogaatmarker (24-uursurinecortisol) en remming van lengtegroei met een te korte follow-upduur (12 weken) werden gemeten.

Conclusie: ciclesonide is alleen voor kinderen vanaf 12 jaar geregistreerd. De langetermijneffecten van ciclesonide zijn nog niet bekend. Ciclesonide is qua effectiviteit niet beter dan andere middelen.

Overige overwegingen: als algemeen principe geldt dat nieuwe middelen alleen aanbevolen worden in de praktijk als ze effectiever en/of veiliger zijn dan de tot dan toe bestaande behandelingen. Wanneer non-inferioriteit studies worden uitgevoerd, moet minimaal non-inferioriteit worden aangetoond op voor patiënten relevante uitkomsten. Deze afweging wordt ook gemaakt gezien het feit dat met langer bestaande middelen (bijvoorbeeld beclometason) meer ervaring is en er meer bekend is over de langetermijnveiligheid. Het toelaten van steeds meer 'me-too' geneesmiddelen maakt de behandeling onnodig ingewikkeld, zeker voor behandelaars die onvoldoende ervaring hebben met al deze middelen en verschillende inhalatoren. Tot slot spelen kosten een rol: nieuwe geneesmiddelen zijn (meestal) duurder. Daar staat tegenover dat een grote keuze uit verschillende middelen en inhalatoren de ervaren behandelaar in staat stelt om een optimale keuze voor de individuele patiënt te maken. Bij alle studies met ciclesonide had de farmaceutische industrie een zeer belangrijk aandeel in alle stappen van de studies en zij waren ook medeauteur bij de publicaties.

In eerste instantie speelt bij het maken van een keuze voor een ICS de toedieningsvorm een rol, waarbij individueel bekeken moet worden wat de voorkeur heeft. Hierbij wordt dan een passend ICS voorgeschreven. Voor kostenvergelijkingen van ICS, zie www.medicijnkosten.nl.

Noot 35 *Langwerkende bèta-2-sympathicomimetica*

Er zijn verschillen tussen de langwerkende bèta-2-sympathicomimetica (LABA) salmeterol en formoterol. Formoterol is snelwerkend, en is ook geregistreerd voor gebruik als aanvalsmedicatie bij kinderen vanaf 6 jaar. Van salmeterol en formo-

terol is het ontstaan van tolerantie beschreven voor het beschermende 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 LABA als monotherapie afgeraden.

In 2 identieke dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken met een looptijd van ruim een jaar werd salmeterol vergeleken met beclometason bij schoolkinderen met mild tot matig astma die van tevoren (vrijwel) geen inhalatiecorticosteroiden gebruikten [Simons 1997, Verberne 1997a]. Beclometason was werkzamer dan salmeterol. In een derde dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek gedurende ruim een jaar werd beclometason 800 microg vergeleken met salmeterol 100 microg plus beclometason 400 microg en placebo plus beclometason 400 microg bij kinderen van 6 tot 16 jaar met matig astma die al inhalatiecorticosteroiden gebruikten [Verberne 1997b]. Beclometason 800 microg of salmeterol plus beclometason 400 microg was niet werkzamer dan beclometason 400 microg plus placebo.

Over de werkzaamheid en veiligheid van langwerkende bèta-2-sympathicomimetica bij kinderen van 0 tot 4 jaar is geen onderzoek gevonden. Ni Chroinin et al. voerden een Cochrane-review uit over de toevoeging van LABA aan ICS bij de behandeling van astma bij kinderen [Ni Chroinin 2009]. In deze review werden 25 trials opgenomen met in totaal 5572 kinderen. De auteurs concluderen dat de toevoeging van LABA aan ICS niet leidt tot een significante reductie in het aantal exacerbaties waarvoor orale steroïden nodig zijn, maar dat de longfunctie wel verbetert wanneer dit wordt vergeleken met alleen ICS. De combinatie LABA plus ICS in vergelijking met een dubbele dosering ICS verschilde niet in het risico op exacerbaties, maar was wel gunstiger voor de longfunctie (PEF).

De veiligheid van formoterol versus salmeterol werd onderzocht in een Cochrane-review van Cates et al. [Cates 2012]. In deze studie werden kinderen separaat geanalyseerd; er werd slechts één studie onder 156 kinderen geïnccludeerd. In deze studie werd in beide onderzoeksarmen één 'serious adverse event' gevonden; dit leverde geen verschil op tussen beide groepen. Datzelfde geldt overigens voor volwassenen, die in dezelfde Cochrane-review zijn geanalyseerd. Over de veiligheid van LABA is de laatste jaren veel discussie geweest, maar meta-analyses laten (bij volwassenen) geen verschil zien in mortaliteit en ernstige bijwerkingen tussen formoterol en salmeterol.

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

Conclusie: er is geen consistent bewijs dat een combinatie van LABA met ICS aanvullende waarde heeft boven een ICS alleen. De toepassing van deze combinatie is daarom beperkt en voorbehouden na consultatie van of verwijzing naar de kinder(long)arts.

Noot 36 Leukotrienreceptorantagonisten

De werkgroep verwijst hiervoor naar de NVK-richtlijn Astma bij kinderen [NVK 2013]. Er zijn geen aanwijzingen dat leukotrienreceptorantagonisten (LTRA) effectiever en veiliger zijn dan ICS bij jonge kinderen met recidiverend piepen (lage bewijskracht). Bij jonge kinderen (jonger dan 6 jaar) met niet-ernstig episodisch piepen (zonder andere klachten) hoeft in het algemeen geen onderhoudsmedicatie voorgeschreven te worden (consensus).

Bij een slechte inhalatietechniek kan als alternatief voor ICS een LTRA gegeven worden. Indien na zes weken tot drie maanden de behandeling met ICS of LTRA niet effectief is, blijktend uit onveranderde symptomen, dient staken van deze behandeling te worden overwogen (lage bewijskracht).

Noot 37 Relatie allergische rinitis en astma

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

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 rinitis maar zonder astma leidt tot migratie van eosinofiele cellen vanuit het neusslijmvlies tot in de circulatie, rekruterend van nieuwe eosinofiele cellen in het beenmerg 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 rinitis bij patiënten met zowel astma als een allergische rinitis, de astmaklachten verminderen. In 2001 stelde een panel van experts dat optimale behandeling van rinitis bij patiënten met astma, astma kan verminderen [Bousquet 2001]. Een in 2003 uitgevoerde meta-analyse (12 onderzoeken, n = 425) naar het effect van intranasale corticosteroiden op de astmasymptomen toonde echter alleen een niet-significante trend aan naar verbetering van astmaklachten, longfunctie en bronchiale hyperreactiviteit [Taramarcaz 2003]. De auteurs van deze meta-analyse concluderen dan ook dat monotherapie met intranasale corticosteroiden bij patiënten met zowel astma als een allergische rinitis vooralsnog niet aangewezen is, en stellen dat er meer onderzoek nodig is om hierover een definitieve uitspraak te doen.

Subcutane en sublinguale immunotherapie worden niet aanbevolen voor de behandeling van astma bij kinderen en adolescenten, vanwege een gebrek aan bewijs voor de effectiviteit van de interventies op astma-uitkomsten, en vanwege de nadelen die met de behandeling gepaard gaan [NVK 2013].

Conclusie: hoewel nog niet duidelijk is of behandeling van allergische rinitis astmaklachten vermindert, is een optimale behandeling van een allergische rinitis bij astmapatiënten aangewezen.

Noot 38 Gastro-oesofageale reflux

In 2009 verscheen een systematische review over de behandeling van kinderen met astma en gastro-oesofageale reflux met protonpompremmers [Sopo 2009]. Voor dit onderzoek is adequaat naar evidence gezocht, waarbij 4 onderzoeken zijn gevonden. Echter, slechts één van deze onderzoeken betrof een gerandomiseerd onderzoek (gepubliceerd door Stordal et al. in 2005). In dit onderzoek werden 38 kinderen (gemiddeld 10,8 jaar) met mild tot matig astma en gastro-oesofageale reflux geïnccludeerd. Deze kinderen werden gedurende 12 weken behandeld met 20 mg omeprazol per dag of placebo. Van slechts 15 patiënten waren er follow-updata beschikbaar. Ook geven de auteurs aan dat patiënten mogelijk inadequaat zijn behandeld. Dit maakt dit onderzoek van dermate lage kwaliteit dat de resultaten (overigens alle niet significant) onbetrouwbaar zijn.

Conclusie: er is geen bewijs dat het behandelen van gastro-oesofageale reflux met protonpompremmers de astmacontrole verbetert.

Noot 39 Monitoring

Regelmatige follow-up van kinderen en jongeren met astma is belangrijk, zodat op veranderingen in de integrale gezondheidstoestand tijdig en adequaat gereageerd kan worden. De aard en frequentie van de controles wordt in de Zorgstandaard Astma bij kinderen en jongeren geadviseerd op basis van de mate van astmacontrole bij het kind [LAN 2012].

Kinderen die hun astma volledig onder controle hebben krijg-

gen minimaal één keer per jaar een integrale beoordeling, meestal door de huisarts aan de hand van het individueel zorgplan en de ervaren klachten. De klachten zijn bepalend voor het uit te voeren onderzoek. Dit impliceert bijvoorbeeld dat niet altijd de longfunctie hoeft te worden gecontroleerd. Voor kinderen die in de voorafgaande twaalf maanden geen klachten hadden en geen astmamedicatie gebruikten wordt een jaarlijkse integrale beoordeling niet noodzakelijk geacht. De huisarts overlegt dan met het kind en zijn ouders over de gewenste aanpak.

Kinderen die hun astma gedeeltelijk onder controle hebben én die de behandeldoelen én de optimale medicamenteuze behandeling bereikt hebben krijgen vaker een integrale beoordeling aan de hand van het individueel zorgplan en de ervaren klachten (minstens twee keer per jaar). Op indicatie kan er sprake zijn van een gespecialiseerde integrale beoordeling door een kinder(long)arts. Kinderen die hun astma gedeeltelijk of niet onder controle hebben krijgen minimaal eenmaal per jaar een spirometrisch onderzoek. Kinderen bij wie de behandeldoelen niet bereikt zijn worden frequent gecontroleerd, afhankelijk van de ernst van de klachten, na enkele weken, tot de behandeldoelen én de optimale medicamenteuze behandeling bereikt zijn. Als de behandeldoelen geruime tijd bereikt zijn, kan geprobeerd worden de medicatie te verminderen, waarbij het effect hiervan goed geëvalueerd wordt. Afspraken tussen verschillende zorgverleners over verantwoordelijkheid zijn nodig.

Kinderen die hun astma niet of onvoldoende onder controle hebben worden intensief gecontroleerd en begeleid, afhankelijk van de ernst van de klachten. De intensieve begeleiding wordt continuëerd tot de behandeldoelen en de optimale medicamenteuze behandeling bereikt zijn. Ook in de periode daarna wordt het kind in eerste instantie minstens eenmaal in de drie maanden gemonitord. In de praktijk zal in deze situatie vaker sprake zijn van een gespecialiseerde integrale beoordeling of een hernieuwde intensieve integrale analyse. In de regel is een kinder(long)arts verantwoordelijk voor monitoring van kinderen die hun astma niet of onvoldoende onder controle hebben.

Noot 40 Waarde 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 kinderlongziekten 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 dosisaerosol 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 41 ACT/ACQ

De validiteit van vragenlijsten zoals de ACQ en ACT (en c-ACT voor kinderen van 4 tot 12 jaar) voor het monitoren van astma (astmacontrole op het moment van meten) is bewezen [Juniper 1999, Nathan 2004].

Voor de vraag of deze instrumenten ook geschikt zijn om de prognose van kinderen met astma te bepalen is één geschikt onderzoek gevonden. Leung et al. onderzochten de relatie tussen scores op de c-ACT en astma-uitkomsten gedurende een follow-up van 6 maanden [Leung 2009]. Hiervoor werden kinderen van 4 tot 11 jaar met astma, behandeld in een universitaire kinderkliniek, geïncludeerd. Deze kinderen en hun ouders vulden de c-ACT in, de FeNO werd bepaald en spirometrie werd uitgevoerd, en een kinderarts bepaalde, geblindeerd voor

de overige scores, de ernst van het astma. Hierop werd de medicatie indien nodig bijgesteld; deze medicatie werd gedurende de studieperiode als onderhoudsmedicatie gezien. Bij de follow-up na 3 en 6 maanden werden dezelfde tests opnieuw uitgevoerd. Van de 113 kinderen die in de inclusieperiode werden gezien, participeerden er 97 (85,8%) in de studie. De gemiddelde leeftijd van de kinderen was 9,2 jaar (SD 2,0; 57,7% jongen; 34% had een exacerbatie gedurende de follow-up). Er was een relatie tussen de verandering in de c-ACT gedurende de follow-up en de verandering in longfunctie (bepaald als meer of minder dan 10% verbetering van de FEV₁) (p = 0,02). Ook was er een relatie tussen de verandering in de c-ACT-score gedurende follow-up en de verandering in de astmacontrole (slechter, gelijk, beter) (p = 0,019). De gemiddelde c-ACT bij de start van het onderzoek was lager (22,9 versus 24,5) bij kinderen die gedurende de follow-up een exacerbatie hadden in vergelijking met de kinderen die geen exacerbatie hadden (p = 0,015). Opgemerkt moet worden dat deze studie werd uitgevoerd onder patiënten van een universitaire kliniek, zodat de resultaten in de eerste lijn mogelijk anders kunnen zijn.

Voor de vraag of gebruik van deze instrumenten ook leidt tot betere astmacontrole dan gangbare zorg is geen onderzoek gevonden.

Conclusie: de validiteit van de ACQ en ACT voor het monitoren van astma is voldoende aangetoond. Het bewijs voor het prognostische gebruik van de c-ACT en/of de ACQ is beperkt. Op basis hiervan kan worden gesteld dat de c-ACT mogelijk als prognostisch hulpmiddel kan worden gebruikt.

Noot 42 Inhalatiecorticosteroiden bij exacerbatie

Quon et al. voerden een Cochrane-review uit over het verhoogen van de dosering inhalatiecorticosteroiden in vergelijking met de normale onderhoudsdosis om exacerbaties te behandelen bij kinderen en volwassenen met astma [Quon 2010]. Zij gingen hierbij uit van RCT's waarbij deze vergelijking werd bestudeerd als onderdeel van een geschreven actieplan. Het bewijs voor kinderen was erg beperkt in omvang (28 kinderen) en de auteurs adviseerden dan ook extra onderzoek te verrichten. Ook bij volwassenen was de kwaliteit van het bewijs beperkt. De resultaten van de review beschrijven dat er geen verschil was in gebruik van orale corticosteroiden (als noodmedicatie) tussen beide groepen. De auteurs concluderen dan ook voorzichtig dat het zelfstandig door de patiënt verdubbelen van de dosis inhalatiecorticosteroiden ter behandeling van een exacerbatie niet zinvol is.

Noot 43 Zelfmanagement

Onder zelfmanagement wordt verstaan dat mensen met een chronische ziekte kunnen kiezen in hoeverre zij de regie over hun ziekte zelf in de hand willen houden en richting geven aan de beschikbare zorg. Om zelfmanagement te kunnen faciliteren is een veelheid aan interventies ontwikkeld, die wisselend onderbouwd zijn. De meeste gestructureerde evidence op het gebied van zelfmanagement bij kinderen met astma is gevonden op het gebied van educatieve interventies.

De werkgroep verwijst naar de NVK-richtlijn Astma bij kinderen [NVK 2013], waaruit onderstaande tekst is overgenomen.

Educatieve interventies (gericht op verbeterd zelfmanagement) bij kinderen en adolescenten zou kunnen leiden tot betere longfunctie, dan 'usual care' (matige kwaliteit van het bewijs). Educatie kan kinderen mogelijk beschermen tegen exacerbaties (gemeten aan de hand van SEH-bezoeken), in vergelijking met controles die geen educatie hadden gekregen (lage kwaliteit van het bewijs). Er is enig bewijs dat gecombineerde interventies, gericht op zelfmanagement (bijvoorbeeld informatie, zelfcontrole, geschreven actieplannen, of maatregelen gericht op educatie of omgeving) het aantal astma-exacerbaties verminderen (lage kwaliteit van het bewijs).

Er is enig bewijs van gelijke effectiviteit van geschreven actieplannen, gebaseerd op peakflow-metingen in vergelijking

met geschreven actieplannen, gebaseerd op symptomen, wanneer gekeken wordt naar longfunctie, symptomen en kwaliteit van leven. Op symptomen gebaseerde geschreven actieplannen geven mogelijk een verminderd risico op exacerbaties (lage kwaliteit van het bewijs). Een aantal van de studies zijn uitgevoerd bij populaties die niet goed vergelijkbaar zijn met de Nederlandse populatie.

Overwegingen: zelfmanagement omvat een reeks van maatregelen die mogelijk effectief zijn in de zorg voor kinderen met astma. Ongewenste bijwerkingen zijn niet te verwachten, hoewel dit niet afdoende in de literatuur beschreven is (geschreven actieplannen kunnen bijvoorbeeld leiden tot ongeplande bezoeken aan de SEH met bijbehorende stress). Educatie kan relatief eenvoudig worden georganiseerd voor kinderen en hun ouders, tegen relatief lage kosten, maar het heeft wel een zeker tijdsbeslag op zorgverleners, patiënten en hun familie. Een geschreven actieplan kan eenvoudig gemaakt worden, waarbij geen onwenselijke effecten verwacht worden.

Conclusie: er is bewijs van lage tot matige kwaliteit voor de effectiviteit van educatieve interventies gericht op het verbeteren van zelfmanagement.

Noot 44 Zuurstofsaturatie

De NVK-richtlijn Acuut astma bij kinderen adviseert verwijzing van een kind te overwegen bij een zuurstofsaturatie < 95%. Een zuurstofsaturatie van < 88% wordt gezien als teken

van levensbedreigend astma [NVK 2012]. De GINA-richtlijn spreekt van een lichte exacerbatie indien de zuurstofsaturatie > 95% is; van een matig ernstige exacerbatie bij een zuurstofsaturatie van 91 tot 95% en van een ernstige exacerbatie bij een zuurstofsaturatie < 90% [Global Initiative for Asthma 2012]. Deze afknpwaarden zijn op basis van consensus tot stand gekomen. In de GINA-richtlijn wordt voorts gesteld dat een gemeten zuurstofsaturatie < 92% een goede voorspeller is van de noodzaak van een ziekenhuisopname.

Noot 45 Voorzetkamer/vernevelaar acuut/persisterend astma

Cates et al. publiceerden 2 Cochrane-reviews over voorzetkamers versus vernevelaars bij de behandeling van astma [Cates 2006a, Cates 2006b]. Voor wat betreft de behandeling met inhalatiecorticosteroiden voor chronisch astma concluderen de auteurs dat verder onderzoek nodig is om conclusies te kunnen trekken. Vooral bij (jonge) kinderen ontbreekt onderzoek. De review over behandeling met bèta-2-agonisten voor de behandeling van acuut astma gaf separate resultaten voor kinderen. In deze review wordt door de auteurs geconcludeerd dat voorzetkamers enig voordeel geven ten opzichte van vernevelaars, bij de behandeling van kinderen met een acute astma-aanval. Op uitkomstmaten als ziekenhuisopname, FEV₁-stijging en het geven van steroïden zijn echter geen statistisch significante resultaten gevonden.

Literatuur

- Voor verwijzingen naar NHG-Producten, zie www.nhg.org.
- Abulhosn 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.
- 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.
- Ambagtsheer M, Pannekoek K, Verkerk K, Bierma-Zeinstra SMA, Van der Wouden JC. Fysiotherapeutische behandeling en begeleiding van kinderen met astma. *Ned Tijdschr Fysiother* 2005;115:37-9.
- Bottema BJAM. Diagnostiek van CARA in de huisartspraktijk [proefschrift]. 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. Inhaled corticosteroids reduce growth. Or do they? *Eur Respir J* 2001;17:287-94.
- Braunstaal 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* 2001a;164:858-65.
- Braunstaal 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* 2001b;107:469-76.
- Bueving HJ, Bernsen RM, De Jongste JC, 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. Breastfeeding does not increase the risk of asthma at 14 years. *Pediatrics* 2006;117:e787-e792.
- 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.
- Cates CJ, Bestall J, Adams N. Holding chambers versus nebulisers for inhaled steroids in chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006a;CD001491.
- Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006b;CD000052.
- Cates CJ, Lasserson TJ. Regular treatment with formoterol versus regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD007695.
- 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.
- 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. *Brit Med J* 2003;326:621.
- Eysink PE, Bottema BJ, Ter Riet G, Aalberse RC, Stapel SO, Bindels PJ. Coughing in pre-school children in general practice: when are RAST's 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.

- Forno E, Lescher R, Strunk R, Weiss S, Fuhlbrigge A, Celedon JC. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:741-9.
- Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding 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.
- Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2012). <http://www.ginasthma.org>.
- Greisner WA 3d, Settupane RJ, Settupane 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.
- 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.
- Hofhuis W, Van der Wiel EC, Tiddens HA, Brinkhorst G, Holland WF, De Jongste JC, et al. Bronchodilation in infants with malacia or recurrent wheeze. *Arch Dis Child* 2003;88:246-9.
- Holloway E, Ram FS. Breathing exercises for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001277.
- Hondras MA, Linde K, Jones AP. Manual therapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001002.
- Hovland V, Riiser A, Mowinckel P, Carlsen KH, Lodrup Carlsen KC. The significance of early recurrent wheeze for asthma outcomes in late childhood. *Eur Respir J* 2012;41:838-45.
- 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. *Brit Med J* 1999;318:1456-9.
- Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB, Flander LB, Giles GG. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *Br Med J* 1994;309:90.
- Jensen ME, Gibson PG, Collins CE, Woord LG. Airway and systemic inflammation in obese children with asthma. *Eur Respir J* 2013; 42: 1012-9.
- Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;115:1265-70.
- 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, Van Ewijk B, Roorda RJ, Brand PL. Poor inhalation technique, even after inhalation instructions, in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:39-42.
- Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med* 2012;367:904-12.
- 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.
- Koolen BB, Pijnenburg MW, Brackel HJ, Landstra AM, Van den Berg NJ, Merkus PJ, et al. Comparing Global Initiative for Asthma (GINA) criteria with the Childhood Asthma Control Test (C-ACT) and Asthma Control Test (ACT). *Eur Respir J* 2011;38:561-6.
- 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.
- LAN. Multidisciplinaire richtlijn astma; actuele knelpunten (2013). Long Alliantie Nederland. <http://www.longalliantie.nl/publi>.
- LAN. Zorgstandaard Astma. Kinderen & Jongeren (2012). Long Alliantie Nederland. http://www.longalliantie.nl/files/6513/6752/1347/Zorgstandaard_Astma_Kinderen_en_Jongeren.pdf.
- Lanting CL, Heerdink-Obenhuisen N, Wagenaar-Fischer MM, Van Gameren-Oosterom HBM, Breuning-Boers JM, Mohangoo AD. Richtlijn Astma bij kinderen (2012). Nederlands Centrum Jeugdgezondheid/TNO. <http://www.ncj.nl/bibliotheek/richtlijnen/details/14/jgz-richtlijn-astma-bij-kinderen>.
- Leone FT, Fish JE, Szefer 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, Ko FW, Wong GW, Li CY, Yung E, Hui DS, et al. Predicting changes in clinical status of young asthmatics: clinical scores or objective parameters? *Pediatr Pulmonol* 2009;44:442-9.
- Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S201-S205.
- Livingston E, Thomson NC, Chalmers GW. Impact of smoking on asthma therapy: a critical review of clinical evidence. *Drugs* 2005;65:1521-36.
- 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, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133.
- McDonald NJ, Bara AI. Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003535.
- McFadden ER Jr., Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1994;330:1362-7.
- Millett C, Lee JT, Laverty AA, Glantz SA, Majeed A. Hospital admissions for childhood asthma after smoke-free legislation in England. *Pediatrics* 2013;131:e495-e501.
- 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 II. Evaluation of methods in allergy prevention studies and sensitization markers. Definitions and diagnostic criteria of allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:196-205.
- Mushtaq T, Ahmed SF. The impact of corticosteroids on growth and bone health. *Arch Dis Child* 2002;87:93-6.
- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59-65.

- Nederlands Bijwerken Centrum Lareb. Salbutamol inhalation and dental caries (2008). http://www.lareb.nl/larebcorporatewebsite/media/publicaties/kwb_2007_4_salbut.pdf.
- Neuman A, Hohmann C, Orsini N, Pershagen G, Eller E, Kjaer HF, et al. Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: a pooled analysis of eight birth cohorts. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1037-43.
- Ni Chroinin M, Lasserson TJ, Greenstone I, Ducharme FM. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007949.
- Nix WM, Van Elburg RM, Westerveld GJ, Verbeke JI, Gemke RJ, Koorts, hoesten en/of piepen bij jonge kinderen: vergeet het corpus alienum niet. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:1661-5.
- NVK. Acuut astma bij kinderen. Richtlijn voor de opvang in het 1e uur (2012). Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. <http://www.nvk.nl/tabid/1558/articleType/ArticleView/articleId/629/default.aspx>.
- NVK. Richtlijn astma bij kinderen (2013). Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. <http://www.nvk.nl/tabid/1558/articleType/ArticleView/articleId/708/default.aspx>.
- 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. *Br Med J* 1994;309:95.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-43.
- Quon BS, FitzGerald JM, Lemiere C, Shahidi N, Ducharme FM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD007524.
- Ram FS, Robinson SM, Black PN, Picot J. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001116.
- Rastogi D, Canfield SM, Andrade A, Isasi CR, Hall CB, Rubinstein A, et al. Obesity-associated asthma in children: a distinct entity. *Chest* 2012;141:895-905.
- Robroeks CM, Van de Kant KD, Van Vliet D, Kester AD, Hendriks HJ, Damoiseaux JG, et al. Comparison of the anti-inflammatory effects of extra-fine hydrofluoroalkane-beclomethasone vs fluticasone dry powder inhaler on exhaled inflammatory markers in childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:601-7.
- 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.
- Rümke HC, Visser HK. Vaccinaties op de kinderleeftijd anno 2004. II. Echte en vermeende bijwerkingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:364-71.
- Sears MR. Growing up with asthma. *Br Med J* 1994;309:72.
- 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.
- Shirai T, Matsui T, Suzuki K, Chida K. Effect of pet removal on pet allergic asthma. *Chest* 2005;127:1565-71.
- 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.
- 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.
- Smit HA, Boezen GM, Poos MJJC. Hoe vaak komt astma voor en hoeveel mensen sterven eraan? (2010). RIVM. <http://www.naonaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/ademhalingswegen/astma/omvang>.
- Sopo SM, Radzik D, Calvani M. Does treatment with proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease (GERD) improve asthma symptoms in children with asthma and GERD? A systematic review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:1-5.
- 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. *Brit Med J* 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.
- Tabak C, Smit HA. De morbiditeit van astma en COPD in Nederland; leemtes in kennis opgevuld door aanvullende analyses en actualisering van beschikbare gegevensbronnen. (2001). RIVM. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/260855005.pdf>.
- 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.
- Taramarcaz P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003570.
- Thio BJ. Kinderen met inspanningsastma. *Huisarts Wet* 2003;46:153-4.
- 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.
- 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 Aalderen WM, Price D, De Baets FM, Price J. Beclomethasone dipropionate extrafine aerosol versus fluticasone propionate in children with asthma. *Respir Med* 2007;101:1585-93.
- Van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:565-9.
- 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, 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 [proefschrift]. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 1997a.
- Verberne AAPH, Frost C, Roorda RJ, Van der LH, 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* 1997b;156:688-95.
- 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.

- Vermeulen JH, Gyurkovits K, Rauer H, Engelstatter R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. *Respir Med* 2007;101:2182-91.
- Von Berg A, Engelstatter R, Minic P, Sreckovic M, Garcia Garcia ML, Latos T, et al. Comparison of the efficacy and safety of ciclesonide 160 microg once daily vs. budesonide 400 microg once daily in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:391-400.
- Von Mutius E., Nicolai T, Martinez FD. Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *J Pediatr* 1993;123:223-9.
- 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.
- 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.
- 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.