

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

J.C. de Wit
T +31 (0)20 797 87 97

0530.2014154246

Datum 15 december 2014
Betreft Standpunt behandeling van (ernstig) astma in het hooggebergte

Onze referentie
2014154246

Geachte mevrouw Schippers,

Graag bieden wij u ons standpunt aan over de behandeling van (ernstig) astma in het hooggebergte. Dit standpunt treedt op 1 januari 2015 in werking.

In dit standpunt maken wij bij de beoordeling van de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling onderscheid tussen twee groepen astmapatiënten. Het betreft de door de beroepsgroepen geïdentificeerde subgroep van mensen met ernstig refractair astma voor wie de beroepsgroepen de hooggebergtebehandeling als ultimum remedium beschouwen, en de 'overige mensen met astma'.

Het Zorginstituut concludeert dat voor de groep 'overige mensen met astma' onvoldoende bewijs van voldoende methodologische kwaliteit aanwezig is, om te kunnen concluderen dat de hooggebergtebehandeling, ten opzichte van behandeling op zeeniveau, voldoende bewezen effectief is. De hooggebergtebehandeling heeft tegenwoordig, gelet op het behandelarsenaal dat op zeeniveau beschikbaar is, geen meerwaarde. De hooggebergtebehandeling voor deze groep 'overige mensen met astma' behoort hierdoor niet (langer) tot de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg als bedoeld in artikel 2.4 van het Bzv.

Over de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling van de door de beroepsgroepen benoemde subgroep, kinderen en volwassenen met ernstig (refractair) astma, doet het Zorginstituut op dit moment geen uitspraak. Wij handhaven de hooggebergtebehandeling voor deze specifieke doelgroep vooralsnog als te verzekeren prestatie en verbinden hieraan de voorwaarde dat er nader onderzoek plaatsvindt. Dit onderzoek moet het nu beperkte vertrouwen in de kortetermijntuitkomsten op de cruciale uitkomstmaten versterken en die effecten ook op de langere termijn aantonen. Voor de volwassen verzekerden die tot de subgroep behoren, is het Zorginstituut van oordeel dat klinische (long)revalidatie op zeeniveau voorliggend is.

Gehoord zijn Wetenschappelijke Adviesraad adviseert het Zorginstituut betrokken partijen stellig om voor de opzet en uitvoering van dit nadere onderzoek samenwerking te zoeken met (academisch) onderzoeksinstituut dat is gespecialiseerd in evaluatieonderzoek.

In de eerste helft van 2018 beoordeelt het Zorginstituut de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling voor de benoemde subgroep opnieuw.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
15 december 2014

Onze referentie
2014154246

Behandeling (ernstig) astma in het
hooggebergte

Datum 8 december 2014
Status Definitief

Colofon

Projectleider	Johan de Wit
Volgnummer	2014126954
Opdracht	
Opdrachtgever	Mona Wets, deelprogrammamanager gespecialiseerde zorg
Opdrachtnemer	Johan de Wit, adviseur Zorg Dichtbij
Contactpersoon	Johan de Wit +31 (0)20 797 87 97
Afdeling	Pakket
Auteurs	Marij van Eijndhoven, Juanita Heymans, Marthein Gaasbeek Janzen en Johan de Wit

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—7
1.1	Aanleiding—7
1.2	Nederlands Astmacentrum Davos (NAD)—7
1.3	Onderzoek en overleg met de beroepsgroepen—8
2	Definitie en prevalentie van (ernstig) astma—9
2.1	Gehanteerde begrippen ¹ —9
2.1.1	Astma—9
2.1.2	Moeilijk behandelbaar astma—9
2.1.3	Ernstig astma—9
2.2	Prevalentie—10
3	Wettelijk kader—12
3.1	Zorgverzekeringswet (Zvw)—12
3.2	Besluit zorgverzekering (Bzv)—12
4	Onderscheiden patiëntengroepen en beoordelingswijze—13
4.1	Onderscheiden patiëntengroepen—13
4.2	Stand van de wetenschap en praktijk—13
5	Bevindingen en de beoordeling daarvan voor de groep ‘overige mensen met astma’—15
5.1	Inleiding—15
5.2	Bevindingen—15
5.3	Beoordeling bevindingen Zorginstituut—16
6	Bevindingen voor de geïdentificeerde subgroep—17
6.1	Inleiding—17
6.2	Beschrijving subgroep—17
6.3	Doel van de interventie—17
6.3.1	Doel van de interventie bij kinderen—17
6.3.2	Doel van de interventie bij volwassenen—18
6.4	Cruciale uitkomstmaten—18
6.5	Nader onderzoek (in voorbereiding)—18
6.6	Rationale van de hooggebergtebehandeling—19
7	Beoordeling bevindingen geïdentificeerde subgroep door het Zorginstituut—21
7.1	Inleiding—21
7.2	Onderbouwing van de effectiviteit—21
7.3	Beoordeling observationeel onderzoek—22
7.3.1	Cruciale en belangrijke uitkomstmaten—22
7.3.2	Bespreking beoordeling literatuur—22
7.3.3	Bespreking per uitkomstmaat—22
7.3.3.1	Medicatiegebruik—22
7.3.3.2	Astma controle vragenlijst—23
7.3.3.3	Cardiopulmonale fitheid—23

7.4	Rationale van de hooggebergtebehandeling—24
7.5	Samenvattend oordeel van het Zorginstituut—24
8	Conclusies Zorginstituut Nederland—27
8.1	Inleiding—27
8.2	'Overige mensen met astma'—27
8.3	Geïdentificeerde subgroep—27
8.4	Nader onderzoek—28
9	Ingangsdatum en gevolgen van dit standpunt—31
9.1	Ingangsdatum—31
9.2	Gevolgen van dit standpunt voor rechten verzekerden—31
9.2.1	Algemeen—31
9.2.2	Standpunt is in overeenstemming met de uitvoeringspraktijk—31
9.2.3	Standpunt is niet in overeenstemming met de uitvoeringspraktijk—32
10	Reacties belanghebbende partijen—33
10.1	Geconsulteerde partijen—33
10.2	Ontvangen reacties—33
11	Besluit Zorginstituut Nederland—37

Samenvatting

Naar aanleiding van een adviesaanvraag van een zorgverzekeraar heeft Zorginstituut Nederland onderzocht of de behandeling van astma in het hooggebergte, in vergelijking met behandeling op zeeniveau, voldoende bewezen effectief is (voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk).

Om deze vraag te beantwoorden is in opdracht van het Zorginstituut een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd door het onderzoeksbureau ME-TA (Medical Evaluation & Technology Assessment). Daarnaast zijn wij in overleg getreden met de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT). De uitkomsten van dit literatuuronderzoek en van het overleg met de beroepsgroepen presenteren wij in dit rapport in samenhang.

Het Zorginstituut stelt, op basis van de overleggen met de beroepsgroepen, vast dat we bij de beoordeling van de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling twee groepen astmapatiënten moeten onderscheiden. Het betreft de door de beroepsgroepen geïdentificeerde subgroep van mensen met ernstig refractair astma voor wie de beroepsgroepen de hooggebergtebehandeling als ultimum remedium beschouwen, en de 'overige mensen met astma'.

Het Zorginstituut concludeert dat voor de groep 'overige mensen met astma' onvoldoende bewijs van voldoende methodologische kwaliteit aanwezig is, om te kunnen concluderen dat de hooggebergtebehandeling, ten opzichte van behandeling op zeeniveau, voldoende bewezen effectief is. De hooggebergtebehandeling heeft tegenwoordig, gelet op het behandelarsenaal dat op zeeniveau beschikbaar is, geen meerwaarde. De hooggebergtebehandeling voor deze groep 'overige mensen met astma' behoort hierdoor niet (langer) tot de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg als bedoeld in artikel 2.4 van het Bzv.

Over de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling van de door de beroepsgroepen benoemde subgroep, kinderen en volwassenen met ernstig (refractair) astma, doet het Zorginstituut op dit moment geen uitspraak. Wij handhaven de hooggebergtebehandeling van deze specifieke doelgroep vooralsnog als te verzekeren prestatie en verbinden hieraan de voorwaarde dat er nader onderzoek plaatsvindt. Dit onderzoek moet het nu beperkte vertrouwen in de kortetermijnuitskomsten op de cruciale uitkomstmaten versterken en die effecten ook op de langere termijn aantonen. Hieronder lichten wij dit verder toe.

Het gaat hier om de subgroep mensen met ernstig (refractair) astma voor wie de hooggebergtebehandeling een onmiskenbare meerwaarde heeft, namelijk als ultimum remedium. Bij deze subgroep is met de klinische behandeling op zeeniveau geen controle over het astma te verkrijgen en biedt zelfs systemische noodmedicatie, zoals corticosteroiden, onvoldoende effect of geeft schadelijke bijwerkingen. Door de NVK en de NVALT zijn voor deze groep indicatiecriteria opgesteld (bijlagen 2 en 3).

Wij hebben daarom, in aanvulling op het literatuuronderzoek van ME-TA, het beschikbare observationeel onderzoek nader beoordeeld op basis van de GRADE-

methodiek, op de door de beroepsgroepen aangegeven wenselijke korte termijn cruciale uitkomsten. Op grond van deze beoordeling constateren wij dat er bewijs van lage kwaliteit is voor significante (grote) klinisch relevante kortetermijnuitskomsten voor astmacontrole, medicatiegebruik en cardiopulmonale fitheid. Daarbij is ook duidelijk beargumenteerd welke patiënten achteraf non-responders blijken te zijn. Naar het oordeel van het Zorginstituut is er daarmee beperkt vertrouwen in de schattingen van de effecten. Het Zorginstituut verwacht dat aanvullend onderzoek, dat inmiddels in LAN-verband (Long Alliantie Nederland) wordt opgezet, het hierboven genoemde vertrouwen kan versterken. Daarnaast vindt het beperkte vertrouwen ook steun in de onderzoeken naar het veronderstelde werkingsmechanisme van de hooggebergtebehandeling.

Het Zorginstituut adviseert, gehoord zijn Wetenschappelijk Adviesraad, partijen stellig om voor de opzet en uitvoering van dit aanvullend onderzoek een samenwerking aan te gaan met een (academisch) onderzoeksinstituut dat is gespecialiseerd in evaluatieonderzoek, zodat over drie jaar het juiste onderzoek beschikbaar is om de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling aan te tonen. Met name is van belang dat uit dit aanvullende onderzoek blijkt dat de effectiviteit van de langetermijneffecten van de hooggebergtebehandeling in vergelijking met behandeling op zeeniveau vaststaat.

Het Zorginstituut tekent hierbij nog het volgende aan. De hooggebergtebehandeling wordt door de beroepsgroepen geduid als ultimum remedium. Dit betekent naar het oordeel van het Zorginstituut dat klinische (longrevalidatie)behandeling op zeeniveau voorliggend is.

Voor kinderen met ernstig refractair astma maakt het Zorginstituut hierop een uitzondering, omdat het een beperkte groep kinderen betreft, waarvoor door de NVK al strikte indicatiecriteria zijn geformuleerd, waaronder enkele eisen die specifiek zien op een eventuele verwijzing voor behandeling in het hooggebergte. Bovendien hebben de expertisecentra voor kinderen al een informele invulling gekregen, waardoor de toepassing van stepped care voor deze patiëntengroep afdoende is gewaarborgd.

In de eerste helft van 2018 beoordeelt het Zorginstituut de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling voor de benoemde subgroep opnieuw.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

De aanleiding voor dit standpunt is een adviesaanvraag van een zorgverzekeraar over de stand van de wetenschap en praktijk van de hooggebergtebehandeling in het astmacentrum in Davos.

De zorgverzekeraar constateert dat er in het verleden indicatiecriteria voor astmabehandeling in het hooggebergte zijn vastgesteld.

De zorgverzekeraar doelt daarmee op een rapport dat in 1995 is opgesteld door een werkgroep van het Centraal Begeleidingsorgaan voor Intercollegiale Toetsing (CBO). Volgens dat rapport is een moeilijk behandelbare astma op basis van met name huisstofmijtallergie de hoofdreden om te verwijzen naar het hooggebergte. Als ondanks een zo goed mogelijke behandeling in Nederland, conform de huidige inzichten (1995), het ziektebeeld bij volwassen patiënten met een uitgesproken allergie en hyperreactiviteit onvoldoende onder controle komt, is verwijzing naar het hooggebergte te overwegen.

In 2008 constateerden wij dat de op het rapport van het CBO gebaseerde checklist voor de indicatiestelling niet meer kan worden gehanteerd als een wetenschappelijk gefundeerde indicatierichtlijn. Niet alleen de stand van de wetenschap zelf, maar ook de wijze waarop deskundigen vaststellen wat de stand van de wetenschap inhoudt, heeft zich sinds 1995 verder ontwikkeld. Zo hanteerde het CBO bij het opstellen van haar rapport nog niet de EBRO-normen (evidence based richtlijnontwikkeling).

In ons advies van 2008 gaven wij het volgende aan:

'De checklist kan niet meer gehanteerd worden als indicatierichtlijn. Uitgangspunt voor het bepalen van de medische indicatie voor opname in een astmacentrum is de individuele medische toestand van de verzekerde. Indien na afweging van medisch te behalen resultaten tegen eventuele risico's of schadelijke gevolgen, sprake is van netto gezondheidswinst, is een indicatie voor opname aanwezig. Dit geldt ook voor behandeling en verblijf in het Nederlands Astmacentrum Davos (NAD). De zorgverzekeraar moet dan in het bijzonder afwegen of ambulante begeleiding niet voldoende is.'

De verzekeraar concludeert hieruit terecht dat wij nooit een oordeel hebben gegeven over de stand van wetenschap en praktijk van de hooggebergtebehandeling (Nederlands Astmacentrum Davos). De zorgverzekeraar vraagt of er inderdaad sprake is van een langdurig positief effect van de hooggebergtebehandeling en of deze behandeling inderdaad meer gezondheidswinst oplevert dan dezelfde behandeling in Nederland (zeeniveau).

1.2 Nederlands Astmacentrum Davos (NAD)

Het Nederlands Astmacentrum Davos (NAD) is het restant van het meer dan honderd jaar oude Nederlandse sanatorium in Davos en richtte zich de afgelopen decennia vooral op patiënten met astma en in mindere mate andere chronische longziekten. Het is onderdeel van MEREM (revalidatiecentra in Nederland) en is een Nederlandse instelling gevestigd in Zwitserland. Tot nu toe wordt het NAD, dat zich op 1560 meter hoogte bevindt, door het Zorginstituut nog gezien als één van de tertiaire astmacentra. Door de locatie van het NAD is ambulante behandeling niet

mogelijk.

In eerdere adviezen (Ziekenfondswet) zijn we er van uitgegaan dat sprake was van gebruikelijke zorg in de kring der beroepsgenoten, maar dat hiervoor wel strikte indicatiecriteria golden. Het verblijf op hoogte kan alleen onder de Zvw vallen als er een gericht behandelprogramma aan is gekoppeld. De kosten van behandeling in Davos liggen 40% hoger (bron: NZA) dan de kosten voor intramurale behandeling in een astmacentrum in Nederland (Zwitserse meerkosten, personeel, reiskosten e.d.).

1.3

Onderzoek en overleg met de beroepsgroepen

Wij hebben het onderzoeksbureau ME-TA (Medical Evaluation & Technology Assessment) gevraagd een systematisch literatuuronderzoek uit te voeren naar studies over het effect van astmabehandeling in het hooggebergte. Ook hebben wij dit onderzoeksbureau gevraagd de bestaande richtlijnen over astmabehandeling in het hooggebergte in beeld te brengen.

Het onderzoeksrapport van ME-TA treft u aan als bijlage 1.

Daarnaast heeft overleg plaatsgevonden met vertegenwoordigers van de NVK en de NVALT. Van deze partijen is ook aanvullende informatie ontvangen.

2 Definitie en prevalentie van (ernstig) astma

2.1 Gehanteerde begrippen¹

2.1.1

Astma

Astma is een longaandoening die wordt gekenmerkt door aanvalsgewijs optredende bronchusobstructie op basis van een verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor allergische (IgE-gemedieerde) en niet-allergische prikkels (inspanning, rook, fijn stof, mist, kou, virale infecties), met als pathologisch substraat een chronische ontstekingsreactie. De eigenschap van de luchtwegen om met een versterkte bronchusobstructie te reageren op de genoemde prikkels, waarop gezonde mensen niet of nauwelijks reageren, wordt bronchiale hyperreactiviteit genoemd (Bron: NHG). Astma is een chronische aandoening van de luchtwegen, die gekenmerkt wordt door symptomen van kortademigheid, piepende ademhaling en variabele luchtwegobstructie. De meeste patiënten met astma reageren goed op behandeling volgens de huidige internationale richtlijnen met inhalatiecorticosteroiden en langwerkende beta-2-mimetica (www.GINAsthma.org). Er blijft echter een kleine groep patiënten over die astmaklachten houdt, ondanks hoge doseringen van de standaard astmamedicatie, controle bij de (kinder)longarts en behandeling van comorbiditeit.

2.1.2

Moeilijk behandelbaar astma

De term "moeilijk behandelbaar astma" is gereserveerd voor astma dat niet onder controle¹ komt ondanks voorschrijven van hoge doseringen astmamedicatie². Het feit dat het astma niet onder controle komt, kan het gevolg zijn van de ernst van het astma op zich, maar kan ook te wijten zijn aan andere factoren zoals:

- voortdurende slechte therapietrouw;
- psychosociale factoren, dysfunctionele ademhaling, vocal cord dysfunctie e.d.;
- persisterende blootstelling aan allergenen, prikkelende of toxische stoffen in de omgeving;
- onbehandelde of niet optimaal behandelde co-morbiditeit, zoals chronische rhinosinusitis, gastro-oesofageale reflux, obesitas al dan niet met een obstructief slaapapnoe syndroom.

2.1.3

Ernstig astma

De term "ernstig astma" moet gereserveerd blijven voor patiënten met astma, bij wie alternatieve diagnoses zijn uitgesloten, co-morbiditeit optimaal is behandeld, uitlokkende factoren zo veel mogelijk zijn verwijderd en therapietrouw is geoptimaliseerd. Het gaat dan om patiënten die desondanks slechte controle van hun astma hebben of frequente (≥ 2 per jaar) ernstige exacerbaties onder regelmatig gebruik van hoge doseringen astmamedicatie, of patiënten die slechts controle van hun astma kunnen bereiken met behulp van systemische corticosteroiden en daarbij risico lopen op ernstige bijwerkingen van de behandeling.

De definities zijn in overeenstemming met de internationale consensusbijeenkomst en worden ook gebruikt door de NVALT in de richtlijn: "Diagnostiek en behandeling

¹ Slechte astma controle is gedefinieerd volgens Juniper et al als een score van ≥ 1.5 op de 7-items Asthma Control Questionnaire (ACQ) 2 of een equivalente score op een andere gestandaardiseerde astma controle vragenlijst.

² Hoge dosering astmamedicatie is voor volwassenen gedefinieerd als ≥ 1000 mcg/dag fluticason equivalent en/of dagelijks orale corticosteroiden in combinatie met langwerkende β_2 -agonisten of een ander 'controller' medicament.

van ernstig astma bij volwassenen² en door de NVK in hun consensusrichtlijn astma bij kinderen.

2.2 Prevalentie

In de richtlijn van de NVALT, 'Diagnostiek en behandeling van ernstig astma' wordt het volgende over de prevalentie van ernstig astma weergegeven.

Hoewel astma een aandoening is met een hoge prevalentie (In Nederland 541.900 patiënten met een gediagnosticeerd astma in 2007³), geldt dit niet voor moeilijk behandelbaar astma, waarvan ernstig astma een subpopulatie vormt. Er zijn geen exacte data bekend, maar er wordt geschat dat er in Nederland tussen de 25 en 50 duizend patiënten met moeilijk behandelbaar astma zijn. Daarvan heeft een onbekend, waarschijnlijk klein percentage ernstig astma. Ernstig astma is dan ook een relatief zeldzame aandoening. Het is van belang nauwkeuriger informatie te krijgen over het aantal patiënten met ernstig astma, conform de in deze richtlijn gehanteerde definitie. Behandeling van patiënten met ernstig astma is extra lastig aangezien het om een heterogene groep gaat.

Fenotypering³ speelt daarnaast de afgelopen jaren een toenemend belangrijke rol bij de diagnostiek en behandeling van (ernstig) astma. Het is internationaal evident dat ernstig astma geen enkelvoudig ziektebeeld is. Dit blijkt uit de variëteit van de klinische presentatie, psychologische karakteristieken en resultaten van interventies. Pas recent in 2014 is de internationale ERT/ATS⁴ guideline ernstig astma vastgesteld. Tot op heden was er nationaal en internationaal geen sprake van een eenduidige indeling in ernst van astma. Met het verschijnen van de internationale richtlijn is de verwachting dat dit in de toekomst zal verbeteren.

Recent is door Hekking⁵ et al een studie gepubliceerd: "The Prevalence of adult severe refractory asthma in the Netherlands". Zij hebben een schatting gemaakt met behulp van de farmaciedatabase en geselecteerd op basis van gebruik van hoge dosis astmamedicatie. Er is gecontroleerd voor ernstig astma met behulp van vragenlijsten (ziekenhuisbezoek, exacerbaties en verificatie astmadiagnose). In 3,7% van de volwassen astmapatiënten is er sprake van ernstig refractair astma, prevalentie 10.8 per 10.000 volwassenen. Dit ligt lager dan internationaal in de literatuur wordt gevonden (5-10%). Door de auteurs is aangegeven dat 5-10% de groep moeilijk behandelbaar astma betreffen.

Door de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde is aangegeven dat in de periode 2008-2011 er 265 kinderen geregistreerd zijn (Nederlands Signaleringscentrum Kindergeneeskunde (NSCK) registratie) met persisterend ernstig astma, dit komt neer op 80-100 kinderen per jaar. Voor kinderen geldt dat er bij het overgrote deel van de kinderen met ernstig astma sprake is van astma op basis van allergische basis.

Er zijn in 2008-2012 in totaal 112 kinderen met astma in NAD opgenomen waarvan 30 kinderen (27%; gem. lftd 13,3 jr; 13j-17m; FeNO daling gem. 20 ppb) meer dan 1 maal. In vrijwel alle gevallen (29/30) was de heropname geassocieerd met de ernst van de allergie die op zeeniveau ernstige (recidief) klachten veroorzaken.

³ A phenotype is defined as the composite, observable characteristics of an organism, resulting from interaction between its genetic make-up and environmental influences, which are relatively stable, but not invariable, with time. Phenotyping integrates biological and clinical features, ranging from molecular, cellular, morphological and functional to patient-oriented characteristics with the goal to improve therapy.

De NVALT heeft aangegeven dat in de periode 2010-2014 (tot oktober) sprake was van 374 opnamen voor 269 volwassenen.

	Opnames volwassenen	Heropnames volwassenen binnen één jaar
2010	88	19
2011	87	18
2012	83	16
2013	66	13
2014 (tm okt)	50	10
	374	

Opnames volwassenen binnen de periode van 5 jaar (374)

269 volwassenen

191 volwassenen: 1 opname	191
58 volwassenen: 2 opnames	116
15 volwassenen: 3 opnames	45
3 volwassenen: 4 opnames	12
2 volwassenen: 5 opnames	10

	374

3 Wettelijk kader

3.1 **Zorgverzekeringswet (Zvw)**

Artikel 10, onder a, bepaalt dat het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico de behoefte aan geneeskundige zorg inhoudt.

Artikel 11, derde lid, bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties nader kunnen worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur is het Besluit zorgverzekering.

3.2 **Besluit zorgverzekering (Bzv)**

In artikel 2.1, tweede lid, van het Bzv is bepaald dat de inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten mede worden bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg.

In artikel 2.1, derde lid van het Bzv is bepaald dat een verzekerde op een vorm van zorg of een dienst slechts recht heeft voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen.

Geneeskundige zorg is één van de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw. Die zorg omvat onder meer zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden (artikel 2.4, eerste lid, Bzv). De astmabehandeling in het hooggebergte valt onder dit artikel.

4 Onderscheiden patiëntengroepen en beoordelingswijze

4.1 Onderscheiden patiëntengroepen

Uit onze overleggen met de beroepsgroepen concludeert het Zorginstituut dat het van belang is om bij de beoordeling van de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling, binnen de totale populatie mensen met astma, twee groepen mensen met astma te onderscheiden.

Er is een subgroep patiënten met ernstig (refractair) astma te identificeren voor wie behandeling in het hooggebergte door de beroepsgroepen als ultimum remedium wordt gezien. Het gaat om een subgroep patiënten die, ondanks maximale behandeling op zeeniveau, onvoldoende astmacontrole bereikt en dientengevolge een hoge ziektelast ervaart, en een groot beroep doet op gezondheidszorg. Voor de subgroep zijn door de beroepsgroepen indicatiecriteria ontwikkeld (zie bijlagen 2 en 3). Voor deze subgroep is het zeer wenselijk, naar het oordeel van de beroepsgroepen, dat er een mogelijkheid blijft bestaan voor hooggebergtebehandeling. Onze bevindingen over de hooggebergtebehandeling voor deze subgroep en de beoordeling daarvan presenteren wij in hoofdstuk zes, respectievelijk hoofdstuk zeven.

De tweede groep zijn de mensen met astma die niet tot de hiervoor beschreven subgroep behoren. Deze groep duiden we in dit rapport verder aan als de 'overige mensen met astma'. Onze bevindingen over de hooggebergtebehandeling voor deze groep en onze beoordeling op basis van die bevindingen treft u aan in het hoofdstuk vijf.

4.2 Stand van de wetenschap en praktijk

Om vast te stellen of zorg voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk volgt het Zorginstituut de principes van evidence based medicine (EBM) zoals vastgelegd in het rapport 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk'⁶. Bepalend voor deze keuze is dat EBM de beide elementen die in het criterium zijn opgenomen, wetenschap én praktijk, combineert en dat die samen één geïntegreerde wettelijke maatstaf vormen. Naast internationale literatuur wordt er dus ook rekening gehouden met de gepubliceerde expertopinie.

De EBM-methode richt zich op 'het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal'. Evidence based wil niet zeggen dat er voor alle geneeskundige interventies sprake moet zijn van harde bewijzen of harde eindpunten, maar wel dat de beschikbare evidence systematisch is geselecteerd en op gestructureerde wijze is gewogen en gebruikt. Kern van de methode is dat aan de medisch-wetenschappelijke informatie die is geselecteerd een niveau van bewijskracht wordt toegekend (het toekennen van "levels of evidence"), waardoor een hiërarchie in evidence ontstaat. Kardinaal uitgangspunt bij EBM is verder dat sterke evidence in principe zwakkere evidence verdringt.

Het Zorginstituut volgt bij zijn beoordeling de stappen die de EBM-methode kent. Belangrijke stappen zijn het gestructureerd zoeken naar, en het beoordelen en classificeren van medisch-wetenschappelijke literatuur. Hierbij geldt als uitgangspunt dat er voor een positief standpunt over de effectiviteit van een interventie medisch-wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht voorhanden moeten zijn.

Van het vereiste van zo hoog mogelijke bewijskracht kan het Zorginstituut beargumenteerd afwijken.

Er gelden in dat geval wel een aantal voorwaarden/kanttekeningen:

- de desbetreffende studies en bronnen moeten qua uitkomst consistent en actueel zijn;
- nagegaan moet worden waarom er geen evidence van hoger niveau beschikbaar is;
- er dienen plausibele, zwaarwegende argumenten te zijn waarom geen bewijskracht van het hoogste niveau bestaat.

Er zijn recente internationale ontwikkelingen waarbij wij ons aansluiten. Wij doelen dan op de zogenoemde GRADE-methode. Dat is een nieuwe EBM-manier om de kwaliteit van het beschikbare bewijs voor effectiviteit te beoordelen.

Geleidelijk aan hebben wij de GRADE-methodiek, voor onze beoordelingen geïntroduceerd.

GRADE staat voor 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation'. De GRADE-methode verenigt de verschillende aspecten die de kwaliteit van het bewijs bepalen. Met behulp van deze methode kan een inschatting van de kwaliteit van het in totaal verzamelde bewijs worden gegeven, dit wil zeggen de mate van vertrouwen dat het geschatte effect daadwerkelijk bestaat. Een belangrijk kenmerk van de GRADE-classificatie is dat de beschikbare studies, de zogenaamde 'body of evidence', per uitkomstmaat worden verzameld en beoordeeld. Daarbij kan de kwaliteit van RCT's worden afgewaardeerd, respectievelijk de kwaliteit van observationele studies worden opgewaardeerd, afhankelijk van bepaalde, omschreven beoordelingsgronden. Dit bevordert dus zowel de nuance als de transparantie van de beoordeling van de literatuur.

GRADE heeft de volgende niveaus van kwaliteit:

- hoge kwaliteit: er is veel vertrouwen in de schatting van het effect (en verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk het vertrouwen in het gevonden effect niet veranderen);
- middelmatige kwaliteit: er is redelijk vertrouwen in de schatting van het effect (en verder onderzoek kan waarschijnlijk invloed hebben op het vertrouwen in het gevonden effect, en kan mogelijk de schatting van het effect veranderen);
- lage kwaliteit: er is beperkt vertrouwen in de schatting van het effect (en verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op het vertrouwen in het gevonden effect en zal waarschijnlijk de schatting van het effect veranderen);
- zeer lage kwaliteit: er is zeer weinig vertrouwen in de schatting van het effect (de schatting van het effect is zeer onzeker).

5 Bevindingen en de beoordeling daarvan voor de groep 'overige mensen met astma'

5.1 Inleiding

De hooggebergtebehandeling voor astma wordt al sinds lange tijd vergoed vanuit het verzekerde pakket, maar deze behandeling is nog niet eerder beoordeeld volgens het criterium stand van de wetenschap en praktijk.

Zoals is paragraaf 4.1. aangegeven, zijn in dit hoofdstuk onze bevindingen aan de orde voor de groep 'overige mensen met astma'.

5.2 Bevindingen

Het systematische literatuuronderzoek van ME-TA (bijlage 1) identificeerde één systematische review (2013) van behoorlijke kwaliteit, twee niet-gerandomiseerde gecontroleerde studies, beide Nederlandse studies uitgevoerd in het NAD, en 17 case series. In alle studies was er sprake van selectiebias en de onvermijdelijke afwezigheid van blinding. Selectiebias is één van de belangrijkste tekortkomingen van de geïncludeerde studies. In de meeste studies gebeurde de selectie van patiënten in het centrum waar de studie werd uitgevoerd. Waar de selectie in een verwijzend centrum gebeurde, was het niet duidelijk wat de redenen voor exclusie waren. De follow-up was zelden langer dan de duur van de hooggebergtebehandeling. De literatuur over de effectiviteit van astmabehandeling in het hooggebergte is zeer heterogeen, van zeer lage kwaliteit en hoofdzakelijk beperkt tot case series.

Van de 29 gevonden nationale en internationale richtlijnen over de behandeling van astma bevatte enkel de twee Nederlandse richtlijnen van de NVALT en de NVK aanbevelingen over hooggebergtebehandeling. Twee andere (buitenlandse) richtlijnen vermelden kort het bestaan van hooggebergtebehandeling, zonder er echter aanbevelingen over te formuleren. De auteurs van de NVALT-richtlijn concluderen terecht dat de effecten van hooggebergtebehandeling bij volwassen patiënten met ernstig astma tot nu toe niet in gecontroleerde en gerandomiseerde studies onderzocht zijn. De link tussen deze conclusie en de uiteindelijke aanbeveling in de richtlijn dat hooggebergtebehandeling overwogen DIENT te worden bij patiënten met ernstig astma die ondanks optimale medicamenteuze behandeling onvoldoende astmacontrole houden, is onvoldoende beargumenteerd voor het nemen van een pakketbeslissing.

ME-TA concludeert dat:

- er bewijs is van zeer laag niveau dat astmabehandeling in het hooggebergte geen significant groter effect heeft op de FEV1 dan behandeling op zeeniveau bij kinderen en adolescenten met matig tot ernstig astma (EBRO-niveau van bewijskracht B; GRADE niveau: zeer laag);
- er geen literatuur bestaat over het effect van astmabehandeling in het hooggebergte op de FEV1 tot één jaar na terugkeer naar het zeeniveau;
- er bewijs is van zeer laag niveau dat astmabehandeling in het hooggebergte een significant groter effect heeft op de PC20 van histamine dan behandeling op zeeniveau bij kinderen en adolescenten met matig tot ernstig allergisch astma (EBRO-niveau van bewijskracht B; GRADE niveau: zeer laag);
- er is bewijs van zeer laag niveau dat astmabehandeling in het hooggebergte een significant groter effect heeft op de PC20 van AMP dan behandeling op

zeeniveau bij kinderen en adolescenten met matig tot ernstig allergisch astma (EBRO-niveau van bewijskracht B; GRADE niveau: zeer laag). Er bestaat geen literatuur over het effect van astmabehandeling in het hooggebergte op de PC20 tot één jaar na terugkeer naar het zeeniveau.

De NVK en NVALT onderschrijven de conclusie van ME-TA dat er onvoldoende wetenschappelijk onderzoek van voldoende kwaliteit is uitgevoerd en gepubliceerd over het effect van hooggebergtebehandeling van de groep 'overige mensen met astma'.

5.3

Beoordeling bevindingen Zorginstituut

Het Zorginstituut is van oordeel, op basis van de uitkomsten van het onderzoek van ME-TA en van de uitkomsten van de overleggen met de beroepsgroepen, dat er voor de groep 'overige mensen met astma' onvoldoende bewijs is van voldoende methodologische kwaliteit is om te kunnen concluderen dat de hooggebergtebehandeling, ten opzichte van behandeling op zeeniveau, voldoende bewezen effectief is (voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk). De hooggebergtebehandeling heeft tegenwoordig, gelet op het behandelarsenaal dat op zeeniveau beschikbaar is, geen meerwaarde.

In zijn vergadering van 13 oktober 2014 heeft de Wetenschappelijke Adviesraad van het Zorginstituut ingestemd met dit oordeel.

De hooggebergtebehandeling voor de groep 'overige mensen met astma' behoort hiermee niet (langer) tot de te verzekeren prestatie geneeskundig zorg als bedoeld in artikel 2.4 van het Bzv.

6 Bevindingen voor de geïdentificeerde subgroep

6.1 Inleiding

Zoals in paragraaf 4.1 aangegeven, is het naar het oordeel van de NVK en de NVALT van belang om voor de beoordeling van de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling binnen de totale populatie mensen met astma, twee groepen te onderscheiden. In dit hoofdstuk presenteren wij de bevindingen over de subgroep mensen met ernstig (refractair) astma en in hoofdstuk zeven geven wij ons oordeel over deze bevindingen

6.2 Beschrijving subgroep

Er is, naar het oordeel van de beroepsgroepen, binnen de totale groep mensen met astma, een (kleine) subgroep te onderscheiden van patiënten met ernstig (refractair) astma, die ondanks maximale behandeling op zeeniveau onvoldoende astmacontrole bereiken en diensgevolge een hoge ziektelast ervaren, en een groot beroep doen op de gezondheidszorg. Het gaat hierbij om zowel kinderen als volwassenen. Voor zowel kinderen als volwassenen hebben de beroepsgroepen indicatiecriteria ontwikkeld (zie bijlagen 2 en 3), waarbij ook is aangegeven op welke invulling is, of gaat worden, gegeven aan de rol van de expertisecentra/referentiecentra.

6.3 Doel van de interventie

6.3.1 *Doel van de interventie bij kinderen*

Het voornaamste doel van de behandeling van het instabiel problematisch astma bij kinderen en jongeren is stabilisatie van het astma met daardoor verbetering van de kwaliteit van leven. De multidisciplinaire behandeling onder gunstige klimatologische omstandigheden van het hooggebergte is erop gericht dat deze kinderen en jongeren na behandeling:

- geen of zo weinig mogelijk klachten hebben (zowel overdag als 's nachts); meetbaar met behulp van de "Asthma Control Questionnaire" Nederlandse versie (ACQ), de "Asthma Control Test" of "Childhood Asthma Control Test", ACT resp. C-ACT, gevalideerde astma controle testen voor kinderen van > 12 jaar, resp 4-11 jaar;
- geen of zo weinig mogelijk beperkingen in hun dagelijkse activiteiten ervaren; meetbaar met behulp van Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) of Pediatric Asthma Caregivers Quality of Life Questionnaire (PACQLQ);
- optimaal kunnen participeren in de normale dagelijkse activiteiten: bijvoorbeeld verbeteren en waar mogelijk normaliseren van de cardiopulmonale fitheid, en waar nodig en mogelijk wegwerken van schoolachterstand en verminderen van schoolverzuim;
- een persoonlijk optimale longfunctie (FEV1) hebben en behouden;
- zo min mogelijk astma-aanvallen hebben; zo min mogelijk exacerbatie-medicatie, waaronder corticosteroïdstootkuren nodig hebben;
- zo min mogelijk medicatie moeten gebruiken en met name geen systemische steroïden in onderhoud nodig hebben;
- geen bijwerkingen van de medicatie ondervinden.

De duur van de behandeling is individueel bepaald en bedraagt 12 tot 15 weken. Vermindering van ontstekingsparameters en hyperreactiviteit treedt veelal na drie tot vier weken op, waardoor medicatieafbouw mogelijk is. Het revalidatieprogramma

bestaat uit educatie, aanleren vaardigheden ten aanzien van symptoomperceptie, exacerbatie/management, medicatie optimalisatie, conditieverbetering, het leren van ademhalingstechnieken en het verbeteren van de therapietrouw. Waar nodig wordt ook opnieuw systeembehandeling ingezet om factoren in de eigen omgeving te minimaliseren (vermijdbare prikkels en gedrag van gezinsleden dat het astma nadelig beïnvloedt).

6.3.2 *Doel van de interventie bij volwassenen*

Door de NVALT is aangegeven dat het doel van de hooggebergtebehandeling is:

- vermindering astmaklachten gemeten met de astma control questionnaire (ACQ), naar een ACQ < 1.5;
- geen of zo laag mogelijke beperkingen in de dagelijkse activiteiten, asthma quality of life questionnaire (AQLQ);
- geen of lage dosis systemische steroïden in onderhoud ter voorkoming van lange termijn bijwerkingen;
- verbeteren cardiopulmonale fitheid meetbaar met 6 minuten looptest (6 MWT), een verbetering van 50-70 meter is klinisch relevant.

6.4 **Cruciale uitkomstmaten**

NVK en NVALT geven aan dat, naast de uitkomstmaten die in het onderzoek van ME-TA zijn benoemd, voor de subgroep mensen met ernstig refractair astma vooral ook waarde moet worden gehecht aan een aantal korte termijn cruciale uitkomsten, zoals de verbetering van de astmacontrole (ACQ/ACT), de cardiopulmonale fitheid en het medicatiegebruik.

Door de beroepsgroepen wordt voor de follow up onder meer verwezen naar de (nog niet gepubliceerde) uitkomsten van de studie van Rijssenbeek-Nouwens. In deze studie zijn alle patiënten met ernstig astma die zijn opgenomen in het NAD (januari 2008-januari 2012) gedurende 12 weken gemonitord op de belangrijkste astma outcome parameters; klachten, kwaliteit van leven, longfunctie, ontstekingsparameters en cardiopulmonale fitheid. Op dit moment vindt er een follow up van dit cohort plaats door middel van vragenlijsten. Twee parameters de ACQ en AQLQ zijn geanalyseerd maar nog niet gepubliceerd. De eerste analyses van de resultaten wijzen op een periode van meer stabiele ziekte, ook na afloop van de hooggebergtebehandeling.

Daarnaast wijzen de beroepsgroepen op de patiëntenenquête die is uitgevoerd door de Vereniging Nederland Davos (VND). Hieruit blijkt dat door het carry over effect de medische consumptie afneemt, sociale participatie toeneemt en mogelijkheden tot werkhervatting worden aangegeven.

Naar het oordeel van de beroepsgroepen is het uitvoeren van gerandomiseerd onderzoek niet mogelijk. Dit gelet op het multifactoriële karakter van de hooggebergtebehandeling, de grote impact van opname in Davos voor gezinnen en omdat het indicatiegebied klein is. Daarnaast is eerder onderzoek vanwege te beperkte patiënteninclusie gestaakt. Die beperkte inclusie was het gevolg van de specifieke voorkeur van patiënten voor behandeling in Davos.

6.5 **Nader onderzoek (in voorbereiding)**

In LAN-verband (Long Alliantie Nederland) zal een onderzoeksvorstel nader worden uitgewerkt. Het bestuur van Merem heeft hiertoe het initiatief en de beroepsverenigingen NVK en NVALT ondersteunen dit door inhoudelijke kennis en expertise in te brengen. Dit gezamenlijk onderzoeksvorstel is bedoeld om de effectiviteit van hooggebergtebehandeling bij ernstig astma voor de geïdentificeerde subgroep robuuster aan te tonen. De eerste opzet van het onderzoeksdesign komt

op korte termijn beschikbaar.

Door de NVALT is aangegeven dat evaluatieonderzoek naar de nadere effectiviteit van deze behandeling zou kunnen door systematisch monitoring van ernstig astma patiënten, waarbij vooraf met alle betrokken partijen (patiënten, behandelaars, verzekeraars, het Zorginstituut) de te onderzoeken parameters zijn vastgesteld. Systemische monitoring zou kunnen worden uitgebreid door er case-controls aan toe te voegen die een revalidatieprogramma op zeeniveau zullen krijgen. Voorwaarde voor dit onderzoek is het opzetten van een database voor alle volwassen patiënten en kinderen met ernstig astma in Nederland. Hiervoor wordt een aanvraag geschreven en financiering bij onder andere ZonMW aangevraagd.

Als input voor de werkgroep belast met het opzetten van het toekomstig onderzoek zijn door de NVALT en de NVK de volgende regulier gebruikte uitkomstmaten bij astmaonderzoek geformuleerd:

- astmacontrole: te meten met de Asthma Control Questionnaire (ACQ);
- kwaliteit van leven, te meten met de Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ);
- dagdosis prednison of equivalent van ander systemisch corticosteroïd;
- cardio/pulmonale fitheid te meten met de 6MWT;
- inflammatoire parameters: FENO, tot eo's perifeer bloed, tot IgE;
- longfunctie: FEV1, FVC, TLC RV allen uitgedrukt als %predicted en absolute waarden;
- idealiter tevens:
 - het aantal exacerbaties waarvoor een prednisonstootkuur of equivalent wordt gegeven;
 - werkverzuim ivm astma;
 - ziekenhuisopnames ivm astma;
 - eerste hulp bezoeken ivm en polikliniekbezoek aan de longarts of huisarts ivm astma in het jaar voorafgaand aan de opname.

Voor kinderen kan daar aan toegevoegd worden:

- atmacontrole: te meten met de "Asthma Control Test" of "Childhood Asthma Control Test", ACT resp. C-ACT, gevalideerde astma controle testen voor kinderen van > 12 jaar, resp 4-11 jaar;
- kwaliteit van leven, te meten met de Pediatric Asthma Quality of Life questionnaire (PAQLQ) of Pediatric Asthma Caregivers Quality of Life Questionnaire (PACQLQ);
- cardio/pulmonale fitheid te meten met de 6MWT/ Bruce protocol;
- exacerbaties;
- schoolverzuim.

Deze parameters zullen worden gemeten bij opname (baseline values), na zes en twaalf weken tijdens het revalidatieprogramma. Voorgesteld wordt dat follow up metingen op 3-6 en 12 maanden na ontslag kunnen plaatsvinden. De parameters die tijdens opname gemeten worden kunnen aangevuld worden met vaststellen onderhoudsmedicatie op 3-6-12 maanden na ontslag en het aantal exacerbaties waarvoor een prednisonstootkuur wordt gegeven.

6.6 Rationale van de hooggebergtebehandeling

De rationale voor de behandeling in Davos is volgens beroepsgroepen gebaseerd en door middel van de literatuur onderbouwd op de afwezigheid of nauwelijks aanwezigheid van allergenen met als belangrijkste de huisstofmijt^{7,8}, daarna boom- en graspollen en schimmels^{9,10} en tenslotte niet-allergene prikkels als luchtverontreiniging (concentratie uitlaatgassen, ozon en fijnstof)^{11 12,13}.

Het ontbreken van deze prikkels levert een directe reductie op van de inflammatoire

reactie, waarbij afname van eosinofielen zichtbaar is¹⁴, vermindering van de chronische ontstekingscomponent in de longen¹⁵ en afname van de bronchiale hyperreactiviteit¹⁶.

Door de NVALT wordt daarnaast aangegeven en onderbouwd dat de lucht ijler is op 1500 meter, waardoor de partiële zuurstofspanning daalt en mensen dieper moeten ademen, wat bij astmapatiënten leidt tot een afname van de luchtweerstand en minder problemen met ademen^{17,18}.

Door de NVK wordt daarnaast nog aangegeven dat de expositie aan UV-straling in het hooggebergte hoger is dan op zeeniveau, wat een toename van vitamine D geeft. Onvoldoende vitamine D-spiegel is geassocieerd met toename hyperreactiviteit, mindere longfunctie en slechtere astmacontrole¹⁸⁻²².

7 Beoordeling bevindingen geïdentificeerde subgroep door het Zorginstituut

7.1 Inleiding

In dit hoofdstuk geven wij ons oordeel over de bevindingen voor de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling voor de door de beroepsgroepen benoemde subgroep, op grond van de wenselijke cruciale uitkomstmaten. Het gaat hier om de subgroep voor wie de hooggebergtebehandeling volgens de beroepsgroepen een onmiskenbare meerwaarde heeft, namelijk als ultimum remedium. Bij de gedefinieerde groep is met de klinische behandeling op zeeniveau geen controle over het astma te verkrijgen en biedt zelfs systemische noodmedicatie, zoals corticosteroiden, onvoldoende effect of geeft schadelijke bijwerkingen. De door de beroepsgroepen ontwikkelde indicatiecriteria voor deze subgroep zijn opgenomen als bijlage 2 en 3.

7.2 Onderbouwing van de effectiviteit

De hooggebergtebehandeling is voor de geïdentificeerde subgroep van ernstig refractair astma patiënten (van zowel kinderen als volwassenen) een ultimum remedium. De behandeling heeft een multifactorieel karakter. De interventie bestaat namelijk uit verschillende componenten die los van elkaar de verschillende uitkomsten (zoals gedefinieerd in de O van de PICO, bijlage 1) beïnvloeden. Sommige van deze componenten kunnen niet of moeilijker gestandaardiseerd worden omdat de behandeling individueel steeds wordt bijgesteld. Dit multifactoriële individuele karakter van de hooggebergtebehandeling maakt dat zowel het verkrijgen van een controlegroep als het randomiseren moeilijk uitvoerbaar is.

De plaats van de interventie is mede onderdeel van de hooggebergtebehandeling en is van tevoren bekend waardoor blinding van patiënten en behandelaars dus geen mogelijkheid is.

Het blinderen van effectbeoordelaars is wel mogelijk. Er is ook geen equipose, omdat de behandelaars eigenlijk niet twijfelen aan het effect van een hooggebergtebehandeling bij een subgroep van patiënten.

In een eerder onderzoek is ook al gebleken dat randomiseren niet mogelijk was, gezien de specifieke voorkeur voor behandeling in Davos of in Nederland. Dat onderzoek is gestopt vanwege de te beperkte patiënteninclusie.

Het indicatiegebied, daar waar het de groep mensen met ernstig refractair astma betreft, is klein, vooral bij kinderen. Daarmee is het randomiseren en vinden van een gematchte controlegroep moeilijk en beperkt.

Op basis van bovenstaande overwegingen, constateren wij dat randomiseren voor hooggebergtebehandeling voor de subgroep ernstig astmapatiënten niet goed mogelijk is. Blinding van patiënt en behandelaar is niet mogelijk, blinderen van de effectbeoordelaar is mogelijk en gewenst. Het vinden van een gematchte controlegroep is, mede gezien het kleine indicatiegebied, moeilijk.

Om deze reden hebben wij het observationeel onderzoek passend geacht en nader bestudeerd bij de beoordeling van de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling voor de geïdentificeerde subgroep.

7.3 Beoordeling observationeel onderzoek

7.3.1 *Cruciale en belangrijke uitkomstmaten*

Bij de subgroep patiënten met een ernstig refractair astma bij wie hooggebergtebehandeling als ultimum remedium geldt, zijn de cruciale korte termijn uitkomstmaten het tot rust komen van het astma (gemeten met de ACQ) en het staken of verminderen van prednisongebruik, om het revalideren te kunnen beginnen. Immers, het lukte niet bij het behandelen op zeeniveau om het astma onder controle te krijgen. Daarbij is ook de cardiopulmonale fitheid meetbaar met de zes minuten looptest (6 MWT) een belangrijke uitkomst.

Deze hierboven genoemde uitkomsten zijn eveneens cruciaal op de lange termijn (carry over effect), met daarnaast kwaliteit van leven en andere belangrijke uitkomsten, zoals de longfunctie en de inflammatoire parameters.

7.3.2 *Bespreking beoordeling literatuur*

Uit de ME-TA analyse blijken in totaal zeven studies^{16,23-28} te rapporteren over de effectiviteit van de astmabehandeling in het hooggebergte op de cruciale en belangrijke uitkomsten; het op de korte termijn tot rust komen van het astma (gemeten met de ACQ), het geheel staken of verminderen van prednisongebruik en 6MWT, waardoor het revalideren kan beginnen. De subgroep van geïncludeerde patiënten komt in drie studies²³⁻²⁵ overeen met de subgroep ernstig (refractair) astma zoals benoemd door de NVK en de NVALT. In de twee overige studies zijn er ook patiënten met matig ernstig astma geïncludeerd en in twee studies is de ernst niet goed beschreven.

Vijf van de zeven studies betreffen studies bij kinderen met allergisch astma; twee studies betreffen volwassenen met allergisch en niet-allergisch astma^{25,27}. De totale populatie met een ernstig niet-allergische astma bedraagt (slechts) 79 patiënten. De studies betreffen één gecontroleerde studie en zes case series.

7.3.3 *Bespreking per uitkomstmaat*

7.3.3.1 Medicatiegebruik

De Grading van de studies komt in de ME-TA analyse uit op zeer laag. Dit omdat sprake is van case series met een totale kleine groep patiënten. De risk of bias wordt daardoor als zeer ernstig gescoord, wat tot de kwalificatie zeer laag leidt. Door de downgrading kan er vanwege afspraken binnen de GRADE-methodiek niet geüpgrade worden, terwijl er wel grote en klinische relevante effecten aanwezig zijn.

De uitkomsten op het medicatiegebruik zijn weliswaar wisselend beschreven in de studies, echter in de studie van Rijssenbeek²⁵ die een volwassen populatie, met zowel allergisch als niet-allergisch astma heeft geïncludeerd, die grote overeenkomsten vertoont met de gedefinieerde subgroep ernstig refractair astma, blijkt dat er grote effecten worden gerapporteerd in afname van het gebruik van orale corticosteroiden. Namelijk dat 48% van de groep met een allergische constitutie en 36% van de patiënten zonder allergische constitutie compleet kon stoppen met het gebruik van orale medicatie. Dit terwijl het een groep patiënten betreft die vooraf volledig corticosteroid afhankelijk was. Ook nam de mediane dosis significant af bij de groep die niet kon stoppen met het gebruik van orale corticosteroiden.

Deze trend wordt bevestigd in de studie van Boner²⁸ en van Peroni et al²⁶. Ook in de deze studies kon binnen een maand volledig gestopt worden met het gebruik van orale corticosteroiden. In de studie van Spielberg²⁷ wordt één jaar na ontslag gerapporteerd over een afname van het prednison gebruik van 2.87 tabletten naar

1.56 tabletten van vijf mg per dag, wat niet alleen een significante, maar ook een klinisch relevante afname is.

Wij concluderen dat er in deze studies sprake is van grote en ook klinisch relevante effecten die objectief te meten zijn.

De grading van "very low quality" komt daardoor in een ander daglicht te staan en dient naar het oordeel van het Zorginstituut te worden omgezet worden naar "low quality".

7.3.3.2 Astma controle vragenlijst

Er zijn drie studies die rapporteren over de astma controle gemeten met de Astma Controle vragenlijst (ACQ) en de Astma Control Test (ACT). Van deze drie studies zijn er twee uitgevoerd bij kinderen^{23,24} en een bij volwassenen²⁵. De twee studies bij kinderen hebben kinderen met allergisch astma geïnccludeerd die grote overeenkomsten hebben met de subgroep zoals gedefinieerd. De studie bij volwassenen betreft volwassenen met ernstig astma zowel allergisch en niet-allergisch astma. Daarbij is er één gecontroleerde studie²³.

De ACT veranderde significant en klinisch relevant namelijk 6,6 vs 9.6, $p < 0.001$ in de Davosgroep en 6,0 vs 7,1, $p < 0,002$ op zeeniveau. Deze significante en klinische relevante verbetering wordt bevestigd met de ACQ in de twee case-series. In de Rijsenbeek studie in de allergiegroep 3,0 vs 1,6, $p < 0,001$ en in de niet allergische groep patiënten 3,3 vs 1,8, $p < 0,001$. In de Adema studie: 1,63 vs 0,92 $p < 0,01$. GRADE kwaliteit van bewijs laag (zie tabel hieronder)

Er zijn geen effecten beschreven één jaar na terugkeer uit het hooggebergte.

Author(s):

Date: 2014-09-16

Question: Should Hoogegebergtebehandeling vs Behandeling op zeeniveau be used for ernstig refractair astma?

Settings: derde lijn

Bibliography: Verkleij 2013

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance	
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hoogegebergtebehandeling	Behandeling op zeeniveau	Relative (95% CI)	Absolute			
astma controle (measured with: ACQ of C-ACT; Better indicated by higher values)													
1	observational studies ¹	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ²	none ³	99	35	-	-	mean 9.6 higher (0 to 0 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL

¹ case-control

² in totaal slechts 134 patiënten

³ upgraden wel grote klinisch relevante effecten. Ondersteuning in de case series

7.3.3.3 Cardiopulmonale fitheid

Twee case series^{24,25} rapporteren over de cardiopulmonale fitheid aan de hand van de 6MWT. De patiëntengroep in deze studies is zeer goed vergelijkbaar met de gedefinieerde subgroep. Er was in beide studies sprake van klinisch relevante verbeteringen bij week 10 en 12. Namelijk in de allergie groep bij 516 m vs 636m na behandeling, $p < 0,001$ en in de niet allergie groep 430 m vs 575m na behandeling $p < 0,001$. In de Adema studie van 798 m naar 972m. En in één studie zelfs nog een klinisch relevante verbetering zes maanden na afloop van de behandeling. GRADE-kwaliteit van bewijs is laag (zie onderstaande tabel).

Author(s): Rijssenbeek-Nouwens 2022 en Adema 2009

Date: 2014-09-16

Question: Should Hooggebergte behandeling vs zeeniveau be used for ernstig refractair astma?

Settings: 3e lijn

Bibliography:

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hooggebergte behandeling	Zeeniveau	Relative (95% CI)	Absolute		
cardio/pulmonale fitheid (measured with: 6 minutenlooptest (6MWT); Better indicated by lower values)												
2	observational studies ¹	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ²	none ³	151	-	-	-	⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL

¹ case series

² in totaal 150 patienten

³ er kan niet worden geupgraded, echter effecten zijn niet alleen significant maar ook klinisch relevant

7.4 Rationale van de hooggebergtebehandeling

De NVK en de NVALT geven aan dat voor de benoemde subgroep behandeling in het hooggebergte een laatste kans kan bieden. Het gaat hierbij om patiënten die conform de richtlijn alle voorliggende behandelingen hebben ondergaan, maar daar geen baat bij hebben gehad. Cruciale uitkomstenmaten van deze subgroep zijn de verbetering, ook op korte termijn, van de astmacontrole (ACQ, ACT), de afname van het medicatiegebruik en de cardiopulmonale fitheid.

Het Zorginstituut constateert op basis van de informatie van de beroepsgroepen en de onderbouwing door middel van de literatuur, dat er sprake is van een biologisch plausibel verband tussen de pathofysiologie van de aandoening en de rationale van de interventie. Astma is een longaandoening die wordt gekenmerkt door aanvalsgewijs optredende bronchusobstructie op basis van een verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor allergische (IgE-gemedieerde) en niet-allergische prikkels (inspanning, rook, fijn stof, mist, kou, virale infecties), met als pathologisch substraat een chronische ontstekingsreactie. De eigenschap van de luchtwegen om met een versterkte bronchusobstructie te reageren op de genoemde prikkels waarop gezonde mensen niet of nauwelijks reageren, wordt bronchiale hyperreactiviteit genoemd (Bron: NHG). De rationale voor de behandeling in Davos is gebaseerd op de afwezigheid of nauwelijks aanwezigheid van allergenen met als belangrijkste de huisstofmijt, daarna boom- en graspollen en schimmels en tenslotte niet allergene prikkels als luchtverontreiniging (concentratie uitlaatgassen, ozon en fijnstof). Door het ontbreken van deze allergenen en prikkels is er een reductie van de inflammatoire reactie waaronder vermindering van de chronische ontstekingscomponent in de longen en afname van bronchiale hyperreactiviteit. Daarnaast veroorzaakt de ijlere lucht op 1500 meter dat de partiële zuurstofspanning daalt waardoor mensen dieper moeten ademen, bij astmapatiënten leidt dit tot een afname van de luchtweerstand waardoor zij minder problemen ervaren met ademen. Ook de hogere expositie aan UV-straling in het hooggebergte ontstaat een toename van vitamine D. Onvoldoende vitamine D-spiegel is geassocieerd met toename hyperreactiviteit mindere longfunctie en slechtere astmacontrole.

7.5 Samenvattend oordeel van het Zorginstituut

Het Zorginstituut is van oordeel dat voor de beroepsgroepen geïdentificeerde subgroep (mensen met ernstig (refractair) astma), het uitvoeren van gerandomiseerd onderzoek niet goed mogelijk is.

Wij hebben daarom voor de beoordeling van de effectiviteit van hooggebergtebehandeling bij deze subgroep, het observationele onderzoek (uit de META-analyse) beoordeeld op de aangegeven wenselijke korte termijn cruciale uitkomsten: medicatiegebruik en vooral prednison afhankelijkheid, astmacontrole

(ACQ) en cardiopulmonale fitheid (6MWT), die beter dan de FEV1 en de PC20 de beoordeling van de effectiviteit van hooggebergtebehandeling voor de subgroep weergeven.

Er is bewijs van laag niveau voor significante (grote) klinisch relevante korte termijnuitkomsten voor astmacontrole, medicatiegebruik en cardiopulmonale fitheid. Daarbij is ook duidelijk beargumenteerd welke van de patiënten achteraf non-responders blijken te zijn. Er is daarmee beperkt vertrouwen in de schattingen van de effecten.

Het feit dat de wetenschappelijk verenigingen voor de subgroep hebben beargumenteerd waarom zij hooggebergtebehandeling als een effectieve behandelmethode beschouwen, hetgeen zij door middel van aanvullend onderzoek in LAN-verband (Long Alliantie Nederland) robuuster willen onderbouwen, sterkt het vertrouwen dat dit nadere onderzoek de verwachte effecten, ook op langere termijn, zal laten zien op de relevante uitkomstmaten.

Het beperkte vertrouwen vindt ook steun in onderzoeken naar het veronderstelde werkingsmechanisme van hooggebergtebehandeling. De afwezigheid van allergenen, pollen, en andere niet-allergene prikkels zoals (fijnstof, uitlaatgassen) en de ijlere lucht die zorgen samen voor een directe reductie van de inflammatoire reactie ^{7,8}, ^{9,10}, ¹¹, ^{12,13}, ¹⁴, ¹⁵ en ¹⁶.

Over de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling van de door de beroepsgroepen benoemde subgroep, kinderen en volwassenen met ernstig (refractair) astma, doet het Zorginstituut op dit moment geen uitspraak. Wij handhaven de hooggebergtebehandeling van deze specifieke doelgroep vooralsnog als te verzekeren prestatie en verbinden hieraan de voorwaarde dat er nader onderzoek plaatsvindt. Dit onderzoek moet het nu beperkte vertrouwen in de kortetermijnuitkomsten op de cruciale uitkomstmaten versterken en die effecten ook op de langere termijn aantonen.

In zijn vergadering van 13 oktober 2014 heeft de Wetenschappelijke Adviesraad zijn steun uitgesproken voor deze beoordeling van het passend bewijs en voor de conclusie die het Zorginstituut hieraan verbindt.

8 Conclusies Zorginstituut Nederland

8.1 Inleiding

Op basis van zijn beoordeling in de hoofdstukken vijf en zeven, formuleert het Zorginstituut in dit hoofdstuk zijn conclusies over de effectiviteit van de behandeling van astma in het hooggebergte. Het Zorginstituut geeft eerst zijn conclusie voor de groep 'overige mensen met astma' en daarna zijn conclusie over de door de beroepsgroepen geïdentificeerde subgroep.

8.2 'Overige mensen met astma'

Het Zorginstituut concludeert dat behandeling in het hooggebergte, in vergelijking met behandeling op zeeniveau, voor de 'overige mensen met astma', niet voldoende bewezen effectief is.

Er is onvoldoende bewijs van voldoende methodologische kwaliteit om te kunnen concluderen dat de hooggebergtebehandeling voor de groep 'overige mensen met astma' voldoende bewezen effectief is (voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk). De hooggebergtebehandeling heeft tegenwoordig, gelet op het behandelarsenaal dat op zeeniveau beschikbaar is, geen meerwaarde.

De hooggebergtebehandeling behoort voor de groep 'overige mensen met astma' niet (langer) tot de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg als bedoeld in artikel 2.4 van het Bzv.

8.3 Geïdentificeerde subgroep

Over de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling van de door de beroepsgroepen benoemde subgroep, kinderen en volwassenen met ernstig (refractair) astma, doet het Zorginstituut op dit moment geen uitspraak. Wij handhaven de hooggebergtebehandeling van deze specifieke doelgroep vooralsnog als te verzekeren prestatie en verbinden hieraan de voorwaarde dat er nader onderzoek plaatsvindt. Dit onderzoek moet het nu beperkte vertrouwen in de kortetermijntuitkomsten op de cruciale uitkomstmaten versterken en die effecten ook op de langere termijn aantonen. Hieronder lichten wij dit toe.

Het gaat hier om de subgroep mensen met ernstig (refractair) astma voor wie de hooggebergtebehandeling een onmiskenbare meerwaarde heeft, namelijk als ultimum remedium. Bij deze subgroep is met de klinische (longrevalidatie)behandeling op zeeniveau geen controle over het astma te verkrijgen en biedt zelfs systemische noodmedicatie, zoals langdurig gebruik van orale corticosteroïden, onvoldoende effect of geeft schadelijke bijwerkingen. Met name bij kinderen is langdurig oraal corticosteroïdengebruik niet gewenst, gezien de effecten op de groei en ontwikkeling. Door de NVK en de NVALT zijn voor deze groep indicatiecriteria opgesteld (bijlagen 2 en 3).

Het Zorginstituut concludeert dat er bewijs is van laag niveau voor significante (grote) klinische relevante kortetermijntuitkomsten voor astmacontrole, medicatiegebruik en cardiopulmonale fitheid. Daarbij is ook duidelijk beargumenteerd welke van de patiënten achteraf non-responders blijken te zijn. Er is daarmee beperkt vertrouwen in de schattingen van de effecten.

Het feit dat de wetenschappelijk verenigingen voor de subgroep hebben beargumenteerd waarom zij hooggebergtebehandeling als een effectieve

behandelmethode beschouwen, hetgeen zij door middel van aanvullend onderzoek in LAN-verband (Long Alliantie Nederland) robuuster willen onderbouwen, sterkt het vertrouwen dat dit nadere onderzoek de verwachte effecten, ook op langere termijn, zal laten zien op de relevante uitkomstmaten.

Het beperkte vertrouwen vindt ook steun in onderzoeken naar het veronderstelde werkingsmechanisme van hooggebergtebehandeling.

Het Zorginstituut tekent hierbij het volgende aan.

De behandeling in het hooggebergte wordt door de beroepsgroepen beschouwd als ultimum remedium. Dit betekent naar het oordeel van het Zorginstituut dat klinische (longrevalidatie)behandeling op zeeniveau voor de subgroep in principe voorliggend is aan behandeling in het hooggebergte.

Voor wat betreft deze voorliggendheid maakt het Zorginstituut onderscheid tussen kinderen en volwassenen die tot de subgroep behoren.

Voor volwassenen kan de hooggebergtebehandeling alleen ten laste van de zorgverzekering plaatsvinden, wanneer klinische (longrevalidatie)behandeling op zeeniveau onvoldoende succesvol is gebleken en geen sprake is van non-response bij eerdere behandeling in het hooggebergte. Mogelijk kan hierin op termijn verandering optreden, als uit onderzoek blijkt dat in het kader van stepped care de klinische behandeling op zeeniveau voor sommige patiënten geen meerwaarde heeft. Het is dan in ieder geval noodzakelijk dat de expertisecentra voor astmazorg voor volwassenen (zie bijlage 3) in Nederland zijn geïmplementeerd en dat de manier waarop stepped care specifiek wordt toegepast in de praktijk in een richtlijn is uitgewerkt.

Voor kinderen uit de subgroep mensen met ernstig (refractair) astma hoeft, in het kader van stepped care, behandeling op zeeniveau niet voorliggend hoeft te zijn aan behandeling in het hooggebergte, ondanks het feit dat de hooggebergtebehandeling door de beroepsgroep wordt beschouwd als ultimum remedium. Het gaat op jaarbasis om een beperkte groep kinderen (ongeveer 30), waarvoor door de NVK al strikte indicatiecriteria zijn geformuleerd, waaronder enkele eisen die specifiek zien op verwijzing voor behandeling in het hooggebergte. Voor kinderen met ernstig astma is bovendien de rol van de expertisecentra al ingevuld. De kinderlongartsen, gespecialiseerde kinderartsen die een 2,5 jarige vervolgopleiding kinderlongziekten hebben gevolgd en als zodanig bij de NVK geregistreerd staan, die werken in 15-20 ziekenhuizen vervullen deze rol (zie bijlage 2).

8.4 Nader onderzoek

Partijen die betrokken zijn bij de astmazorg werken in LAN-verband (Long Alliantie Nederland) gezamenlijk aan een onderzoeksvoorstel om de effectiviteit (ook op langere termijn) van de astmabehandeling in het hooggebergte (vergeleken met behandeling op zeeniveau) wetenschappelijk robuuster te onderbouwen voor de subgroep mensen met ernstig (refractair) astma.

Het Zorginstituut constateert dat de 'body of evidence' van de kortetermijnuitskomstmaten met name bestaat uit studies van mensen met allergisch ernstig refractair astma en in mindere mate op mensen met niet-allergisch ernstig refractair astma. In het onderzoek dat nu in voorbereiding is, zullen deze uitkomsten nadrukkelijk ook moeten worden aangetoond voor de mensen met niet-allergische ernstig (refractair) astma.

Gehoord zijn Wetenschappelijke Adviesraad, adviseert het Zorginstituut stellig om hierbij de samenwerking aan te gaan met een (academisch) onderzoeksinstituut dat gespecialiseerd is in evaluatieonderzoek. Dit zodat over drie jaar het juiste onderzoek beschikbaar is om de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling aan te tonen.

In de eerste helft van 2018 zal het Zorginstituut een nieuwe beoordeling doen. Wij verwachten dat de uitkomsten van het nadere onderzoek dan beschikbaar zijn én dat de voorlopige resultaten van de studie van Rijssenbeek-Nouwens worden bevestigd in een publicatie.

9 Ingangsdatum en gevolgen van dit standpunt

9.1 Ingangsdatum

Een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk' heeft gevolgen voor de rechten van verzekerden. Zowel bij een positief als bij een negatief standpunt kan het van belang zijn dat wij aangeven op welk moment voldaan is, respectievelijk niet meer wordt voldaan aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Dat is het moment waarop de zorg tot de te verzekeren prestaties is gaan behoren (indien ook aan de overige voorwaarden is voldaan) respectievelijk niet meer tot de te verzekeren prestatie behoort. Het gaat er dan om dat wordt vastgesteld op welk moment de gegevens die bepalend, doorslaggevend zijn voor de omslag (de conclusie dat de zorg is gaan voldoen of niet meer voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk') door publicatie openbaar zijn geworden.⁴ Het kan bijvoorbeeld zijn dat de gegevens uit een bepaald wetenschappelijk onderzoek of de binnen de beroepsgroep bereikte consensus de doorslag geven. De publicatiedatum van de betreffende gegevens is dan de datum van omslag. Van geval tot geval moet dit worden vastgesteld.

Gelet op de datum van het beschikbaar komen van de literatuurstudie van ME-TA, de daarop volgende overleggen met de beroepsgroepen en onze nadere beoordeling van het observationeel onderzoek, stelt het Zorginstituut de datum van de inwerkingtreding van dit standpunt vast op 1 januari 2015.

9.2 Gevolgen van dit standpunt voor rechten verzekerden

9.2.1

Algemeen

Verzekerden ontlenen hun recht op (vergoeding van) zorg aan de zorgverzekering (polis) die zij met een zorgverzekeraar hebben gesloten. In alle polissen is de voorwaarde opgenomen dat zorg – wil deze onder dekking van de polis vallen – in ieder geval moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Wordt door middel van een standpunt vastgesteld dat bepaalde zorg wel of niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' dan werkt dat direct door in de polis. Aanpassing van de polis is daar niet voor nodig. Verder is relevant dat het moment waarop de verzekerde de medische behandeling ondergaat, bepalend is voor het recht op aanspraak. Is de behandeling op dat moment conform 'de stand van de wetenschap en praktijk', dan valt de behandeling – als ook aan eventuele andere gestelde voorwaarden is voldaan – onder de dekking van de zorgverzekering van betrokkene.⁵ Het kan zijn dat dat pas later, als de verzekerde de behandeling al heeft gekregen, duidelijk is respectievelijk wordt vastgesteld. Wat heeft dat voor consequenties?

Hoe de verschillende situaties die zich voor kunnen doen uit voor de verzekerden uitpakken, zetten wij hierna kort op een rij.

9.2.2

Standpunt is in overeenstemming met de uitvoeringspraktijk

Het kan zijn dat een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk' de

⁴ Ten tijde van de Ziekenfondswet was het bestuursrecht van toepassing. De hoogste rechterlijke instantie was toen de Centrale Raad van beroep (CRvB). Volgens uitspraak van de CRvB is bepalend het moment waarop de resultaten van het voor de omslag relevante wetenschappelijke onderzoek door publicatie aan de beroepsgroep bekend is gemaakt. Zie CRvB 19 januari 2006, RZA 2006/80.

⁵ Onder de werking van de Zvw, waarbij sprake is van privaatrechtelijke schadeverzekeringen, is het moment waarop de verzekerde de medische behandeling ondergaat bepalend. Zie Groot GRJ de. De stand van de wetenschap en praktijk. Tijdschr Gezondheidsrecht 2006;30:326-50.

bestaande vergoedingspraktijk bevestigt en dat dus de feitelijke situatie overeenstemt met de uitkomst van de beoordeling. Twee situaties zijn te onderscheiden:

- het standpunt luidt dat de interventie voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en de praktijk is al dat zorgverzekeraars de interventie ten laste van de basisverzekering vergoeden;
- het standpunt luidt dat de interventie niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en de praktijk is dat zorgverzekeraars de interventie niet ten laste van de basisverzekering vergoeden.

Het bepalen van een omslagpunt (in geval van een positief standpunt) is hier eigenlijk niet relevant. Het standpunt is een bevestiging van hetgeen in de praktijk al plaatsvindt. Deze situaties zullen in de regel niet tot problemen leiden.

9.2.3

Standpunt is niet in overeenstemming met de uitvoeringspraktijk

Het kan ook zijn dat een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk' afwijkt van de bestaande vergoedingspraktijk. Behandelingen die in de toekomst liggen (die na de datum van inwerkingtreding van het standpunt gestart worden) zullen conform het nieuwe standpunt afgewikkeld moeten worden. Het is aan zorgverzekeraars om voor verdere afwikkeling van zaken te zorgen. Welke opstelling kiest men voor reeds afgewezen, vergoede respectievelijk lopende behandelingen? Er zijn twee situaties te onderscheiden:

- Het kan zijn dat niet altijd direct wordt onderkend dat een interventie op een bepaald moment is gaan voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', maar dat pas later wordt vastgesteld dat de interventie reeds op een eerder tijdstip onder de dekking van de basisverzekering is komen te vallen. Aan ons standpunt zal dan in de regel terugwerkende kracht worden verbonden. Doet zo'n situatie zich voor dan kan dit betekenen dat een zorgverzekeraar die in het verleden geweigerd heeft de zorg te vergoeden, alsnog de kosten moet vergoeden aan de betreffende verzekerden.
- Het kan zich ook voordoen dat de zorgverzekeraars ervan uitgingen dat de zorg voor vergoeding ten laste van de basisverzekering in aanmerking kwam, terwijl achteraf is komen vast te staan dat de zorg niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. In de regel zullen wij in zo'n geval aan ons standpunt geen terugwerkende kracht verbinden. Zorgverzekeraars zullen er dan waarschijnlijk voor kiezen om de kosten van reeds vergoede behandelingen niet van verzekerden terug te vorderen. Behandelingen die in de toekomst liggen zullen conform het nieuwe standpunt afgewikkeld moeten worden. Voor lopende behandelingen is het advies aan zorgverzekeraars om een redelijke afbouwtermijn in acht te nemen.⁶

⁶ Voor medisch specialistische zorg kan als redelijk gelden dat de DBC die voor de datum van inwerkingtreding van het standpunt is geopend, mag worden afgemaakt.

10 Reacties belanghebbende partijen

10.1 Geconsulteerde partijen

- Long Alliantie Nederland
- Longfonds
- Nederlandse Patiënten en Consumenten Federatie
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Vereniging Nederland Davos
- Zorgverzekeraars Nederland

10.2 Ontvangen reacties

De van de geconsulteerde partijen ontvangen reacties treft u aan als bijlage 4.

ZN en Menzis gaan beide in op onze conclusie dat wij de hooggebergtebehandeling voor de groep met mensen met ernstig (refractair) astma handhaven als een te verzekeren prestatie en daaraan de voorwaarde verbinden dat nader onderzoek dient plaats te vinden. Dat onderzoek is naar het oordeel van ZN en Menzis al door ME-TA uitgevoerd. Gelet op de conclusies van ME-TA ligt een voorwaardelijke toelating meer in de reden dan het handhaven van de te verzekeren prestatie voor een subgroep. ZN formuleert ook enkele randvoorwaarden voor het aan de voorwaardelijke toelating verbonden onderzoek.

Wij merken hierover het volgende op. Nadat de resultaten van het onderzoek van ME-TA beschikbaar waren gekomen, heeft nader overleg plaatsgevonden tussen het Zorginstituut en de beroepsgroepen (NVK en NVALT). Uit dit overleg is gebleken dat er een kleine groep astmapatiënten is voor wie de beroepsgroepen de hooggebergtebehandeling als laatste redmiddel beschouwen. Ook gaven de beroepsgroepen aan dat, naast de uitkomstenmaten die in het onderzoek van ME-TA zijn gehanteerd, voor deze subgroep patiënten vooral ook waarde moet worden gehecht aan een aantal korte termijn cruciale uitkomsten, zoals de verbetering van de astmacontrole, de cardiopulmonale fitheid en het medicatiegebruik.

Omdat ook wij deze korte termijn cruciale uitkomstmaten voor deze patiëntengroep belangrijk achten, en omdat het uitvoeren van gerandomiseerd onderzoek voor de geïdentificeerde patiëntengroep niet goed mogelijk is, hebben wij voor de beoordeling van de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling voor de subgroep het observationeel onderzoek (uit de ME-TA-analyse) beoordeeld. Uit deze beoordeling blijkt dat er bewijs van lage kwaliteit is voor significante (grote) klinische relevante korte termijnuitkomsten. Ook is beargumenteerd welke patiënten achteraf non-responders blijken te zijn. Er is daarmee een beperkt vertrouwen in de schatting van de effecten. In LAN-verband willen partijen deze effecten door aanvullend onderzoek, ook voor de langere termijn, verder onderbouwen.

Daarnaast besteedt Menzis in zijn reactie aandacht aan het werkingsmechanisme van de hooggebergtebehandeling. Het Zorginstituut merkt op dat het werkingsmechanisme geen hoofdargument is in zijn standpunt, maar wel de geloofwaardigheid van de resultaten aannemelijk maakt of enigszins ondersteunt. Het zo veel mogelijk vermijden van allergene prikkels is in de richtlijnen voor de behandeling van astma altijd een onlosmakelijk onderdeel van die behandeling. Dit zien we ook terug in de indicatiecriteria die door de beroepsgroep zijn ontwikkeld voor de afbakening van de specifieke doelgroep. Daarnaast wijst het Zorginstituut

erop dat voor volwassenen met ernstig (refractair) astma klinische longrevalidatie op zeeniveau een voorliggende behandeling is. Het werkingsmechanisme van het hooggebergte op zich, is geen indicatie voor de hooggebergtebehandeling ten laste van de zorgverzekering.

Menzis geeft in zijn reactie ook aan dat de astmabehandeling in het hooggebergte niet behoort tot de zorg die medisch-specialisten plegen te bieden omdat het aanbieden van een hypoallergene omgeving geen medisch-specialistische zorg is. Het Zorginstituut onderschrijft deze stellingname niet. Verblijf en (longrevalidatie)behandeling is, ook in het hooggebergte, zorg zoals medisch-specialisten plegen te bieden.

Met betrekking tot de door ZN geformuleerde randvoorwaarden voor het onderzoek, merken wij op dat de door de beroepsgroepen opgestelde indicatiecriteria en de voorwaarde dat voor volwassen patiënten die tot de subgroep behoren klinische (longrevalidatie)behandeling in Nederland voorliggend is, al aan een deel van deze voorwaarden tegemoet wordt gekomen. Wij beperken de subgroep niet op voorhand tot mensen met ernstig refractair allergisch astma, omdat wij daar in de literatuur onvoldoende aanwijzingen voor hebben gevonden. Uit de uitkomsten van het nader onderzoek dat in LAN-verband wordt opgezet, zal moeten blijken of een dergelijke beperking is aangewezen.

Wij danken de NVALT voor de aanlevering van de cijfers over opnamen en heropnamen van volwassenen in Davos de afgelopen 5 jaar. Deze informatie is opgenomen in dit rapport.

In paragraaf 5.2. hebben wij aangegeven dat de auteurs van de NVALT-richtlijn terecht concluderen dat de effecten van hooggebergtebehandeling bij volwassen patiënten met ernstig astma tot nu toe niet in gecontroleerde en gerandomiseerde studies onderzocht zijn. De link tussen deze conclusie en de uiteindelijke aanbeveling in de richtlijn dat hooggebergtebehandeling overwogen DIENT te worden bij patiënten met ernstig astma die ondanks optimale medicamenteuze behandeling onvoldoende astmacontrole houden, is naar de mening van het Zorginstituut niet onderbouwd.

In zijn reactie geeft de NVALT aan dat die link er naar haar oordeel wel is en bovendien is onderbouwd. In de richtlijn is de literatuur voor de relevante astmagroep samengevat, maar omdat er geen gecontroleerde gerandomiseerde studies zijn uitgevoerd, moet de NVALT dit volgens GRADE als niet conclusief beschouwen. Op basis van de beschikbare literatuur en de expert opinion komt de NVALT tot de aanbeveling dat DIENT te worden overwogen.

Het Zorginstituut zal in het rapport verduidelijken dat bedoeld is aan te geven dat sprake is van een onvoldoende beargumentering voor het nemen van een pakketbeslissing.

De tekstuele opmerking van de NVALT op pagina 18 neemt het Zorginstituut over, evenals de verduidelijking over de (organisatorische) voorbereiding van het nadere onderzoek. Het Zorginstituut gaat er vanuit dat de beroepsgroepen in dit traject hun verantwoordelijk nemen.

In zijn conclusies in hoofdstuk 8.3 spreekt het Zorginstituut meermalen over klinische behandeling op zeeniveau. Enerzijds gaat het hierbij om de definiëring van de subgroep (.... met klinische behandeling op zeeniveau geen controle meer te krijgen over). Anderzijds gaat het er om dat het Zorginstituut klinische

behandeling op zeeniveau als voorliggende behandeling beschouwt.

Naar het oordeel van de NVALT kan in plaats van 'klinische behandeling' beter worden gesproken over 'maximaal mogelijk behandeling'.

Het Zorginstituut neemt dit voorstel van de NVALT niet over. Aan het feit dat de beroepsgroepen zelf de hooggebergtebehandeling als ultimum remedium beschouwen, verbindt het Zorginstituut de conclusie dat klinische behandeling op zeeniveau de voorliggende behandeling is. Het Zorginstituut zal dit verduidelijken door 'klinische behandeling' te wijzigen in 'klinische (longrevalidatie)behandeling'. Feitelijk verzoekt de NVALT met haar voorstel om te spreken over 'maximaal mogelijke behandeling' om de stepped care-benadering ook voor volwassenen met ernstig (refractair) astma van toepassing te verklaren. Zoals het Zorginstituut heeft aangegeven (zie paragraaf 8.3), zijn echter de expertisecentra voor astmazorg voor volwassenen in Nederland nog niet geïmplementeerd en is de manier waarop stepped care wordt toegepast in de richtlijn nog niet uitgewerkt.

De opmerking van de NVALT over de inleidende zinnen in bijlage 3 nemen wij over.

In onze conclusie en in ons besluit geven wij aan dat wij begin 2018 een nieuwe beoordeling zullen doen van de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling voor mensen met ernstig (refractair) astma. Het Zorginstituut verwacht dat de resultaten van het nadere onderzoek dan beschikbaar zijn. De NVALT vraagt zich af aan wie hier een inspanning wordt opgelegd. In drie jaar een onderzoek opzetten, waarvoor de medewerking van een groot aantal partijen nodig is, is een heel grote klus. Ook zijn er geen afspraken gemaakt over wie (mede) verantwoordelijk is voor de financiering van het onderzoek.

Het Zorginstituut constateert dat partijen in LAN-verband (Long Alliantie Nederland) al enige tijd werken aan een onderzoeksvoorstel en dat de eerste opzet van het onderzoekdesign op korte termijn beschikbaar komt. Een periode van drie jaar acht het Zorginstituut redelijk. Het Zorginstituut adviseert partijen ook stellig om samenwerking te zoeken met een (academisch) onderzoeksinstituut dat is gespecialiseerd in evaluatieonderzoek. Qua financiering van het onderzoek zouden partijen bijvoorbeeld kunnen denken aan het indienen van een subsidieaanvraag bij ZonMW, de inzet van de zogenoemde academische component en het benaderen van de 'collectebusfondsen', waaronder het Longfonds. Het Zorginstituut heeft hierin geen taak.

Het Longfonds en de Vereniging Nederland Davos hebben gezamenlijk een reactie gestuurd. Deze reactie ging vergezeld van de uitslagen van een enquête onder de leden van de VND en van een powerpointpresentatie. Het Zorginstituut gaat er vanuit dat de eerdere reactie van de Vereniging Nederland Davos, waarin zij een kanttekening plaatste bij de consultatieprocedure en wij hen hebben gevraagd alsnog relevante informatie beschikbaar te stellen, met deze gezamenlijke reactie met het Longfonds adequaat is ondervangen.

Het Longfonds en de VND zijn verheugd over het besluit dat nu voorligt om de komende jaren een kwalitatief onderzoek naar het effect van de behandeling in het hooggebergte te doen. Voor de goede orde merken wij dat voor het beoordelen van de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling bij mensen met (ernstig) refractair astma een goed uitgevoerd evaluatieonderzoek vereist is.

De VND en het Longfonds benadrukken dat het belang van dat mensen kinderen en volwassenen met ernstig (refractair) astma die aan de door de beroepsgroepen

opgestelde indicatiecriteria voldoen, onvoorwaardelijk door hun longarts of kinderarts kunnen worden doorverwezen voor een behandeling in het hooggebergte. Dit is ook van belang voor het kunnen includeren van voldoende patiënten in het nader onderzoek. Daarnaast menen beide partijen dat een periode voor 3 jaar voor het aanvullende onderzoek vrij kort is. Een langere doorlooptijd zou naar hun oordeel duidelijkere uitkomsten opleveren en daarmee een betere basis vormen voor een gegronde besluitvorming. Daarnaast achten de VND en het Longfonds het van groot belang dat naast de klinische uitkomsten op ook de patient-reported outcomes in het nader onderzoek te betrekken.

Het Zorginstituut kan geen onvoorwaardelijke toestemming voor verblijf en behandeling in het hooggebergte bij zorgverzekeraars afdwingen. Het is aan de zorgverzekeraar om te bepalen of een verzekerde redelijkerwijs op het gevraagde is aangewezen (artikel 2.1, derde lid Bzv). Wel kan de zorgverzekeraar dit standpunt, met in begrip van de afbakening van de doelgroep en de hiervoor door de beroepsgroepen opgestelde indicatiecriteria, in zijn afweging betrekken.

Wij gaan er vanuit dat het Longfonds en de VND hun aanbevelingen voor het nadere onderzoek inbrengen in LAN-verband. Het Zorginstituut adviseert partijen stellig om bij de opzet van het nader onderzoek samenwerking te zoeken met een (academisch) onderzoeksinstituut dat is gespecialiseerd in evaluatieonderzoek. Zoals hiervoor al aangegeven achten wij een periode van drie jaar om tot onderzoekresultaten te komen redelijk.

De tekstuele en aanvullende opmerkingen van de NVK hebben wij overgenomen en zijn in dit rapport verwerkt, met uitzondering van de suggesties om in de titel van het rapport de 'haakjes' om het woord (ernstig) te laten vervallen. Het Zorginstituut handhaaft deze 'haakjes' omdat het rapport niet alleen gaat over groep mensen met ernstig astma, maar ook de groep 'overige mensen met astma'.

Tot slot merken wij op dat de NPCF niet apart op dit rapport heeft gereageerd, maar deze reactie heeft overgelaten aan het Longfonds. Van de Long Alliantie Nederland hebben wij geen reactie ontvangen.

11 Besluit Zorginstituut Nederland

De Raad van Bestuur heeft dit standpunt besproken en vastgesteld in zijn vergadering van 8 december 2014.

Het Zorginstituut stelt, op basis van de overleggen met de beroepsgroepen, vast dat we bij de beoordeling van de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling twee groepen astmapatiënten moeten onderscheiden. Het betreft de door de beroepsgroepen geïdentificeerde subgroep van mensen met ernstig refractair astma voor wie de beroepsgroepen de hooggebergtebehandeling als ultimum remedium beschouwen, en de 'overige mensen met astma'.

Het Zorginstituut concludeert dat voor de groep 'overige mensen met astma' onvoldoende bewijs van voldoende methodologische kwaliteit aanwezig is, om te kunnen concluderen dat de hooggebergtebehandeling, ten opzichte van behandeling op zeeniveau, voldoende bewezen effectief is. De hooggebergtebehandeling heeft tegenwoordig, gelet op het behandelarsenaal dat op zeeniveau beschikbaar is, geen meerwaarde. De hooggebergtebehandeling voor deze groep 'overige mensen met astma' behoort hierdoor niet (langer) tot de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg als bedoeld in artikel 2.4 van het Bzv.

Over de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling van de door de beroepsgroepen benoemde subgroep, kinderen en volwassenen met ernstig (refractair) astma, doet het Zorginstituut op dit moment geen uitspraak. Wij handhaven de hooggebergtebehandeling van deze specifieke doelgroep vooralsnog als te verzekeren prestatie en verbinden hieraan de voorwaarde dat er nader onderzoek plaatsvindt. Dit onderzoek moet het nu beperkte vertrouwen in de kortetermijntuitkomsten op de cruciale uitkomstmaten versterken en die effecten ook op de langere termijn aantonen.

Gehoord zijn Wetenschappelijke Adviesraad adviseert het Zorginstituut betrokken partijen stellig om voor de opzet en uitvoering van dit nadere onderzoek samenwerking te zoeken met (academisch) onderzoeksinstituut dat is gespecialiseerd in evaluatieonderzoek

In de eerste helft van 2018 beoordeelt het Zorginstituut de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling voor mensen met (ernstig) refractair astma opnieuw.

Dit standpunt treedt in werking met ingang van 1 januari 2015.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

Arnold Moerkamp

Literatuurlijst

1. International consensus meeting on the definition and diagnosis of severe asthma gehouden in Amsterdam. 2009
2. NVALT. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van ernstig astma. 2013
3. RIVM. Nationaal Kompas Volksgezondheid. 2014. Geraadpleegd in Oct. 2014 via <http://www.nationaalkompas.nl/>.
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
5. Hekking PP, Wener RR, Bouvy ML, et al. The Prevalence Of Adult Severe Refractory Asthma In The Netherlands. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:A1288.
6. CVZ. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. Diemen, 2007. Rapportnr. 254.
7. Vervloet D, Penaud A, Razzouk H, et al. Altitude and house dust mites. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:290-6.
8. Spieksma FT, Zuidema P, Leupen MJ. High altitude and house-dust mites. *Br Med J* 1971;1:82-4.
9. Neas LM, Dockery DW, Burge H, et al. Fungus spores, air pollutants, and other determinants of peak expiratory flow rate in children. *Am J Epidemiol* 1996;143:797-807.
10. Burge HA. An update on pollen and fungal spore aerobiology. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:544-52.
11. Brunekreef B, Hoek G. The relationship between low-level air pollution exposure and short-term changes in lung function in Dutch children. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1993;3 Suppl 1:117-28.
12. Graveland H, Van Roosbroeck SAH, Rensen WM, et al. Air pollution and exhaled nitric oxide in Dutch schoolchildren. *Occup Environ Med* 2011;68:551-6.
13. Downs SH, Schindler C, Liu LJS, et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med* 2007;357:2338-47.
14. Simon HU, Grotzer M, Nikolaizik WH, et al. High altitude climate therapy reduces peripheral blood T lymphocyte activation, eosinophilia, and bronchial obstruction in children with house-dust mite allergic asthma. *Pediatr Pulmonol* 1994;17:304-11.
15. Huss-Marp J, Kramer U, Eberlein B, et al. Reduced exhaled nitric oxide values in children with asthma after inpatient rehabilitation at high altitude. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:471-2.
16. Grootendorst DC, Dahlen SE, Van Den Bos JW, et al. Benefits of high altitude allergen avoidance in atopic adolescents with moderate to severe asthma, over and above treatment with high dose inhaled steroids. *Clin Exp Allergy* 2001;31:400-8.
17. Palmer BF. Physiology and pathophysiology with ascent to altitude. *Am J Med Sci* 2010;340:69-77.
18. Skloot G, Permutt S, Togias A. Airway hyperresponsiveness in asthma: a problem of limited smooth muscle relaxation with inspiration. *J Clin Invest* 1995;96:2393-403.
19. Sandhu MS, Casale TB. The role of vitamin D in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:191-9.
20. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:52-8.
21. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2005;128:3792-8.
22. Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:765-71.
23. Verkleij M, van de Griendt E-J, Kaptein AA, et al. The prospective association between behavioural problems and asthma outcome in young asthma patients. *Acta Paediatr* 2013;102:504-9.
24. Adema AY, Verwij H, Klijn PHC, et al. Effect kortdurende opname in hooggebergtekliniek.

- Tijdschr Kindergeneeskd` 2009;77:30-6.
25. Rijssenbeek-Nouwens LH, Fieten KB, Bron AO, et al. High-altitude treatment in atopic and nonatopic patients with severe asthma. *Eur Respir J* 2012;40:1374-80.
 26. Peroni DG, Piacentini GL, Costella S, et al. Mite avoidance can reduce air trapping and airway inflammation in allergic asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 2002;32:850-5.
 27. Spielberg B, Folgering HT, Sterk PJ, et al. Peak Expiratory Flow Rate, Symptom Score, and Medical Use in Patients With Asthma or Chronic Airflow Limitation Before and 1 Year After a Stay in the Alpine Climate. *J Cardiopulm Rehabil Prevent* 1994;14:391-8.
 28. Boner AL, Niero E, Antolini I, et al. Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in asthmatic children with house dust mite allergy during prolonged stay in the Italian Alps (Misurina, 1756 m). *Ann Allergy* 1985;54:42-5.



BEHANDELING VAN ERNSTIG ASTMA IN HET NEDERLANDS ASTMACENTRUM DAVOS

RAPPORT VOOR COLLEGE VOOR ZORGVERZEKERINGEN

Auteurs: Joan Vlayen, Llenalia Garcia-Fernandez, Yolba Smit, Geertjan Wesseling

Datum: 26 september 2013

NARCIS onderzoeksnummer: OND1353361

Contactgegevens: Joan Vlayen, joan.vlayen@me-ta.eu

Inhoudstafel

1	SAMENVATTING	6
1.1	INLEIDING	6
1.2	METHODOLOGIE	6
1.3	RESULTATEN	7
1.4	CONCLUSIES	8
2	SUMMARY	9
2.1	INTRODUCTION	9
2.2	METHODOLOGY	9
2.3	RESULTS	10
2.4	CONCLUSIONS	11
3	INLEIDING	12
4	METHODOLOGIE	13
4.1	ONDERZOEKSVRAAG 1	13
4.1.1	Uitwerking PICO	13
4.1.2	Zoekstrategie	13
4.1.3	Selectie	14
4.1.4	Beoordeling van de methodologische kwaliteit	14
4.1.5	Data-extractie	15
4.1.6	Meta-analyse	15
4.1.7	Toekennen van niveau van bewijs	15
4.2	ONDERZOEKSVRAAG 2	18
5	LITERATUUROVERZICHT	19
5.1	RESULTATEN LITERATUUR ZOEKTOCHT	19
5.2	KWALITEITSBEOORDELING	20
5.3	LITERATUURBESPREKING	20
2.4.1	Geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV ₁)	20
2.4.2	Provocatieve concentratie die 20% FEV ₁ -daling veroorzaakt (PC ₂₀)	22
2.4.3	Medicatiegebruik	24

2.4.4 Kwaliteit van leven	25
2.4.5 Andere uitkomstmaten	26
A) Longfunctie	26
B) Astma Controle Vragenlijst	27
C) Hoeveelheid stikstofoxide in uitademingslucht (ExNO)	27
6 BESTAANDE RICHTLIJNEN	28
7 DISCUSSIE	29
8 ALGEMENE CONCLUSIES	31
9 APPENDICES	32
APPENDIX 1. ZOEKSTRATEGIEËN	32
APPENDIX 2. LIJST MET GEËXCLUDEERDE STUDIES	35
APPENDIX 3. LIJST MET GEËXCLUDEERDE RICHTLIJNEN	42
APPENDIX 4. KWALITEITSBEOORDELINGEN	45
APPENDIX 5. GRADE PROFIELEN.....	49
APPENDIX 6. EVIDENCE TABLES.....	52
10 REFERENTIES	68

Afkortingen

AMP	Adenosine monophosphate
ATS	American Thoracic Society
AUR	Activity units by RAST
Col	Conflict of interest
Dpt	Dermatophagoides pteronyssinus
ECP	Eosinophil cationic protein
ERS	European Respiratory Society
FEF ₂₅₋₇₅	Forced expiratory flow between 25% and 75% of the vital capacity
FEV ₁	Forced expiratory volume in one second
FRC	Functional residual capacity
FVC	Forced vital capacity
HAC	High altitude clinic
IgE	Immunoglobulin E
MEF50%	Maximal expiratory flow at 50%
NAC	Netherlands altitude clinic
NO	Nitric oxide
NS	Not significant
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
PC ₂₀	Provocative concentration causing a 20% decline in FEV ₁
PEF	Peak expiratory flow
Ppb	parts per billion
QoL	Quality of life
RCT	Randomized controlled trial
RV	Residual volume

SD	Standard deviation
SE	Standard error
SR	Systematic review
TLC	Total lung capacity
VC	Vital capacity

1 SAMENVATTING

1.1 INLEIDING

Verblijf op hoogte wordt in de recente richtlijn ‘Diagnostiek en behandeling van ernstig astma’ als een behandeloptie beschouwd bij volwassen patiënten met ernstig astma die ondanks optimale medicamenteuze behandeling onvoldoende astmacontrole houden. Dit is ook het geval in de zorgstandaard astma bij kinderen en jongeren, ontwikkeld door de Long Alliantie Nederland. Op dit moment wordt het astmacentrum van Davos, dat zich op 1560 meter hoogte bevindt, door CVZ nog gezien als een tertiair astmacentrum.

Het CVZ heeft aan een onafhankelijke onderzoeksgroep (ME-TA) de opdracht gegeven om de volgende probleemstellingen te beantwoorden:

1. Wat is de effectiviteit van een verblijf en behandeling in het hooggebergte versus een verblijf en behandeling in Nederland (zeeniveau) voor patiënten met ernstig astma? Bijzondere aandacht werd geschonken aan het type astma (allergisch versus niet-allergisch).
2. Wat is de plaats van hooggebergtebehandeling bij astma in (inter)nationale richtlijnen?

1.2 METHODOLOGIE

Een systematisch literatuuronderzoek werd gedaan naar studies over het effect van astmabehandeling in het hooggebergte (1500 – 2500 meter) op de volgende kritische uitkomstmaat: longfunctie (gemeten met FEV₁ en PC₂₀) 1 jaar na terugkeer uit het hooggebergte. Belangrijke uitkomstmaten waren: longfunctie (gemeten met FEV₁ en PC₂₀) onmiddellijk na terugkeer uit het hooggebergte, afname medicatiegebruik, en kwaliteit van leven. Het onderzoek werd beperkt tot patiënten met ernstig astma.

Er werd gezocht in de belangrijkste medische databanken (Medline, Embase, Cochrane Library). De studies werden vervolgens door twee onafhankelijke onderzoekers geselecteerd op basis van vooraf vastgelegde criteria. De validiteit van de geselecteerde studies werd door twee onafhankelijke onderzoekers beoordeeld aan de hand van het AMSTAR instrument voor systematische reviews, het Cochrane risk of bias instrument voor RCT's en andere vergelijkende studies, en het EBRO-formulier voor cohort studies en case series. Alle relevante data werden geëxtraheerd en samengevat in evidence tabellen. Een niveau van bewijs werd toegekend met behulp van de *levels of evidence* uit het EBRO handboek enerzijds en GRADE anderzijds.

Tenslotte werd er gezocht naar bestaande richtlijnen over het nut van hooggebergtebehandeling van ernstig astma in de volgende databases: Medline, National Guideline Clearinghouse en Guidelines International Network. Daarnaast werd ook gezocht op de websites van richtlijnorganisaties en beroeps- en wetenschappelijke organisaties.

Twee onafhankelijke reviewers selecteerden de richtlijnen en beoordeelden ze met het AGREE II instrument. Er werd een samenvattend overzicht gegeven van de mate waarin bestaande richtlijnen evidence based zijn. Daarbij werd per richtlijn de score op het methodologische domein van het AGREE II instrument weergegeven.

1.3 RESULTATEN

Het literatuuronderzoek identificeerde 1 systematische review van behoorlijke kwaliteit, 2 niet-gerandomiseerde gecontroleerde studies en 17 case series. In alle studies was er sprake van selectiebias. De follow-up was zelden langer dan de hooggebergtebehandeling. In geen enkele case series werd er in de analyse rekening gehouden met confounders en prognostische factoren.

Er werd bewijs van zeer laag niveau gevonden dat astmabehandeling in het hooggebergte geen significant groter effect heeft op de FEV₁ dan behandeling op zeeniveau bij kinderen en adolescenten met matig tot ernstig astma. Er werd echter geen literatuur gevonden over het effect van astmabehandeling in het hooggebergte op de FEV₁ tot 1 jaar na terugkeer naar het zeeniveau.

Er werd bewijs van zeer laag niveau gevonden dat astmabehandeling in het hooggebergte een significant groter effect heeft op de PC₂₀ van histamine en AMP dan behandeling op zeeniveau bij kinderen en adolescenten met matig tot ernstig allergisch astma. Over het effect van astmabehandeling in het hooggebergte op de PC₂₀ tot 1 jaar na terugkeer naar het zeeniveau werd er geen literatuur gevonden.

Gecontroleerde studies hebben het effect van astmabehandeling in het hooggebergte op het medicatiegebruik bij kinderen en volwassenen met matig tot ernstig astma nog niet bestudeerd.

Er werd conflicterend bewijs van zeer laag niveau gevonden dat astmabehandeling in het hooggebergte een significant groter effect heeft op de levenskwaliteit dan behandeling op zeeniveau bij kinderen en adolescenten met matig tot ernstig astma. Er bestaat geen literatuur over het effect van astmabehandeling in het hooggebergte op de levenskwaliteit tot 1 jaar na terugkeer naar het zeeniveau.

Van de 29 gevonden nationale en internationale richtlijnen over de behandeling van astma bevatten enkel de richtlijnen van de NVALT en NVK aanbevelingen over hooggebergtebehandeling. Twee andere (buitenlandse) richtlijnen vermeldden kort het bestaan van hooggebergtebehandeling, zonder er echter aanbevelingen over te formuleren. De auteurs van de NVALT richtlijn concluderen terecht dat de effecten van hooggebergtebehandeling bij volwassen patiënten met ernstig astma tot nu toe niet in gecontroleerde en gerandomiseerde studies onderzocht zijn. De link tussen deze conclusie en de uiteindelijke aanbeveling om hooggebergtebehandeling te overwegen bij patiënten met ernstig astma die ondanks optimale medicamenteuze behandeling onvoldoende astmacontrole houden is echter onduidelijk. Ook de NVK richtlijn ziet hooggebergtebehandeling als een behandeloptie voor kinderen met moeilijk behandelbaar astma, maar deze richtlijn heeft een lage methodologische kwaliteit.

1.4 CONCLUSIES

- Tot nog toe werd er geen enkele gerandomiseerde studie uitgevoerd die patiënten met (ernstig) astma randomiseerde naar behandeling in het hooggebergte of behandeling op zeeniveau.
- De beschikbare literatuur over de effectiviteit van hooggebergtebehandeling is van zeer lage kwaliteit en hoofdzakelijk beperkt tot case series. De gerapporteerde resultaten zijn zeer heterogeen en laten geen eensluidende conclusie toe.
- Lange termijn resultaten (tot 1 jaar na ontslag uit het hooggebergte) zijn onvoldoende beschikbaar.
- Slechts 2 gepubliceerde richtlijnen van respectievelijk matige en lage kwaliteit formuleerden aanbevelingen over hooggebergtebehandeling bij patiënten met ernstig astma. Andere richtlijnen over de behandeling van astma bevatten dergelijke aanbevelingen niet.

2 SUMMARY

2.1 INTRODUCTION

In the recent guideline 'Diagnostiek en behandeling van ernstig astma' a sojourn at high altitude is considered a treatment option for adult patients with severe asthma and insufficient symptom control despite optimal medical treatment. This is also the case in the care standard asthma in children and adolescents, developed by the Long Alliantie Nederland. At present, the asthma centre in Davos at an altitude of 1560 metres is still considered a tertiary asthma centre by the Dutch Health Insurance Board (CVZ).

The CVZ has commissioned an independent research group (ME-TA) to answer the following research questions:

1. What is the effectiveness of a sejour and treatment at high altitude versus a sejour in the Netherlands (sea level) for patients with severe asthma? Specific attention was paid to the asthma type (allergic versus non-allergic).
2. What is the place of high altitude treatment for asthma in (inter)national guidelines?

2.2 METHODOLOGY

A systematic literature search was done for studies evaluating the effect of asthma treatment at high altitude (1500 – 2500 metres) on the following critical outcome: pulmonary function (measured with FEV₁ and PC₂₀) 1 year after the return from high altitude. Important outcomes were: pulmonary function (measured with FEV₁ and PC₂₀) immediately after the return from high altitude, decrease in medication use, and quality of life. The study was limited to patients with severe asthma.

The main medical databases were searched (Medline, Embase, Cochrane Library). Studies were subsequently selected by two independent researchers using predefined selection criteria. Two independent researchers assessed the validity of the selected studies using the AMSTAR instrument for systematic reviews, the Cochrane Risk of Bias Tool for RCTs and other comparative studies, and the EBRO tool for cohort studies and case series. All relevant data were extracted and summarised in evidence tables. A level of evidence was assigned using the EBRO handbook on the one hand and the GRADE system on the other hand.

Finally, existing guidelines on the use of high altitude treatment for severe asthma were searched in the following databases: Medline, National Guideline Clearinghouse and Guidelines International Network. Websites of guideline organisations and professional or scientific societies were also searched. Two independent researchers selected the guidelines and assessed their validity with the AGREE II instrument. A summarizing overview was made of the extent to which the selected guidelines are evidence-based. For each guideline the score on the domain 'Methodology' of the AGREE II instrument was provided.

2.3 RESULTS

The literature search identified 1 systematic review of moderate quality, 2 non-randomized controlled studies and 17 case series. All studies suffered from selection bias. Follow-up was rarely longer than the high altitude treatment. None of the case series adjusted the results for confounders and prognostic factors.

Evidence of very low level showed that asthma treatment at high altitude does not significantly improve the FEV₁ compared with treatment at sea level in children and adolescents with moderate to severe asthma. However, no evidence was found on the effect of asthma treatment at high altitude on the FEV₁ until 1 year after the return from high altitude.

Evidence of very low level showed that asthma treatment at high altitude significantly improves the PC₂₀ of histamine and AMP compared with treatment at sea level in children and adolescents with moderate to severe asthma. No evidence was found on the effect of asthma treatment at high altitude on the PC₂₀ until 1 year after the return to sea level.

Controlled studies have not yet evaluated the effect of asthma treatment at high altitude on medication use in children and adults with moderate to severe asthma.

Conflicting evidence of very low level was found that asthma treatment at high altitude significantly improves quality of life compared with treatment at sea level in children and adolescents with moderate to severe asthma. No evidence was found on the effect of asthma treatment at high altitude on quality of life until 1 year after the return to sea level.

Of the 29 identified national and international guidelines on treatment of asthma only the NVALT and NVK guidelines included recommendations on high altitude treatment. Two other (foreign) guidelines briefly mentioned the existence of high altitude treatment without formulating recommendations on it. The authors of the NVALT guideline correctly conclude that the effects of high altitude treatment in adult patients with severe asthma were not yet evaluated in controlled and randomized studies. However, the link between this conclusion and the final recommendation to consider high altitude treatment in patients with severe asthma and insufficient asthma control despite optimal medical treatment is unclear. The NVK also considers high altitude treatment as a treatment option in children with difficult-to-treat asthma, but this guideline is of low methodological quality.

2.4 CONCLUSIONS

- Until now, no randomized study was done that randomized patients with (severe) asthma to either treatment at high altitude or treatment at sea level.
- The available literature on the effectiveness of high altitude treatment is of very low quality and mainly limited to case series. The reported results are very heterogeneous and do not allow a balanced conclusion.
- Long-term results (until 1 year after the return from high altitude) are insufficiently available.
- Only 2 published guidelines of moderate and low quality, respectively, formulated recommendations on high altitude treatment in patients with severe asthma. Other guidelines on treatment of asthma do not contain such recommendations.

3 INLEIDING

Verblijf op hoogte wordt in de recente richtlijn ‘Diagnostiek en behandeling van ernstig astma’ als een behandeloptie beschouwd bij volwassen patiënten met ernstig astma die ondanks optimale medicamenteuze behandeling onvoldoende astmacontrole houden ¹. Dit is ook het geval in de zorgstandaard astma bij kinderen en jongeren, ontwikkeld door de Long Alliantie Nederland ². Op dit moment wordt het astmacentrum van Davos, dat zich op 1560 meter hoogte bevindt, door CVZ nog gezien als een tertiair astmacentrum. In oude adviezen is er altijd van uitgegaan dat er sprake was van gebruikelijke zorg, maar dat er wel strikte indicatiecriteria golden. CVZ heeft nooit onderzocht en geadviseerd over de stand van wetenschap en praktijk van de behandeling in Davos. De kosten van een behandeling in Davos zijn hoog.

Naar aanleiding van een vrijwillige adviesvraag van een verzekeraar wil het CVZ een standpunt formuleren over de stand van de wetenschap en praktijk, op basis van de internationale literatuur. CVZ wil tevens inzicht krijgen of hooggebergtebehandeling bij astma een plaats heeft in internationale richtlijnen.

In de hogerop vermelde nieuwe richtlijn is de indicatie voor behandeling in het hooggebergte niet meer beperkt tot de klassieke indicatie allergisch astma, maar kan de behandeling ongeacht het type inflammatie geopteerd worden ¹. In de vraagstelling staat centraal dat de nieuwe indicatiecriteria in de richtlijn ruimer zijn geformuleerd dan in het verleden, dit terwijl zij al vragen hebben bij de wetenschappelijke onderbouwing van de oude criteria.

De volgende onderzoeksvragen worden in dit rapport beantwoord:

1. Wat is de effectiviteit van een verblijf en behandeling in het hooggebergte versus een verblijf en behandeling in Nederland (zeeniveau) voor patiënten met ernstig astma? Bijzondere aandacht werd geschonken aan het type astma (allergisch versus niet-allergisch).
2. Wat is de plaats van hooggebergtebehandeling bij astma in (inter)nationale richtlijnen?

4 METHODOLOGIE

4.1 ONDERZOEKSVRAAG 1

4.1.1 UITWERKING PICO

In Tabel 1 wordt de afbakening van de eerste onderzoeksvraag weergegeven wat betreft de populatie, interventie, vergelijking, uitkomsten en type studie (PICOS schema).

Tabel 1. PICOS schema hooggebergte behandeling van ernstig astma.

P = population	Patiënten (volwassenen en kinderen) met ernstig astma, gedefinieerd volgens de huidige ATS/ERS classificatie ³
I = intervention	Hooggebergtebehandeling (op 1500-2500 meter hoogte)
C = comparator	Behandeling met verblijf in astmacentrum buiten het hooggebergte
O = outcomes	<p>Kritische uitkomstmaat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Longfunctie, gemeten met FEV₁ en PC₂₀, 1 jaar na terugkeer uit het hooggebergte <p>Belangrijke uitkomstmaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Longfunctie, gemeten met FEV₁ en PC₂₀, onmiddellijk na terugkeer uit het hooggebergte • Afname medicatiegebruik (orale steroïden) • Kwaliteit van leven
S = study designs	Health technology assessment reports, systematic reviews, randomised controlled trials, controlled clinical trials, cohort studies en case series

4.1.2 ZOEKSTRATEGIE

De volgende elektronische databanken werden doorzocht:

- Medline (systematische reviews en primaire studies)
- EMBASE (systematische reviews en primaire studies)
- Cochrane Library:
 - Cochrane Database of Systematic Reviews, HTA database en DARE (systematische reviews)

- CENTRAL (primaire studies)

De zoekstrategieën werden systematisch opgebouwd, gebruikmakend van de termen uit het PICOS schema. Om de zoektocht zo sensitief mogelijk te maken werden geen filters voor studie design gebruikt. Er werd ook geen tijdslimiet gehanteerd.

In appendix 1 worden de zoekstrategieën per database weergegeven (inclusief de zoekresultaten).

De zoektocht werd uitgevoerd op 4 juli 2013.

4.1.3 SELECTIE

De selectie werd uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers, volgens inclusiecriteria die in het PICOS schema zijn genoemd. Studies over gesimuleerde hoogte werden uitgesloten. Enkel studies in het Engels, Nederlands of Frans werden geselecteerd.

Meningsverschillen werden opgelost met discussie. Indien de twee onderzoekers geen consensus konden bereiken over de inclusie van een studie, gaf de mening van een derde onderzoeker of een expert de doorslag.

Er werd eerst geselecteerd op titel en abstract en daarna op het volledige artikel. Bij twijfel op basis van de informatie in de titel en abstract, werd het artikel geselecteerd voor beoordeling op volledige tekst.

Systematische reviews en andere vormen van evidence synthese werden geselecteerd als bron van primaire studies.

4.1.4 BEOORDELING VAN DE METHODOLOGISCHE KWALITEIT

Dubbelbeoordeling van de kwaliteit van de geselecteerde studies werd uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers aan de hand van de volgende beoordelingsformulieren:

- Systematische reviews: Amstar
- RCTs en andere vergelijkende studies: Risk of Bias Tool van de Cochrane Collaboration
- Cohort studies: EBRO-formulier (<http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/G-Literatuurbeoordelings-formulieren/>)

Voor de kwaliteitsbeoordeling van case series werd een verkorte en licht gewijzigde versie van de EBRO checklist voor cohortonderzoek gebruikt. De volgende items kwamen hierbij aan bod: selectiebias, definitie en beoordeling van de uitkomst, duur van follow-up en confounders.

Discordante scores werden opgelost door discussie. Indien de twee onderzoekers geen consensus konden bereiken, gaf de mening van een derde onderzoeker of een expert de doorslag.

4.1.5 DATA-EXTRACTIE

Alle informatie over design, in- en exclusiecriteria, populatiekenmerken en resultaten werd opgenomen in evidence tables. De resultaten werden weergegeven per uitkomst, met waar nodig herberekening van de resultaten op basis van de gegevens uit het artikel. Enkel voor de kritische en belangrijke uitkomstmaten (vermeld in Tabel 1) werden de resultaten systematisch ingevoerd. De resultaten van andere uitkomstmaten werden ter informatie toegevoegd.

De data in de tabellen werden door één onderzoeker ingevoerd en door een tweede onderzoeker gecontroleerd.

4.1.6 META-ANALYSE

Omwille van de belangrijke klinische heterogeniteit (verschillen in ernst van astma, duur van hooggebergte behandeling, tijdstip van uitkomstmeting, etc.) werd beslist geen meta-analyse uit te voeren, maar de resultaten enkel op een descriptieve manier te presenteren.

4.1.7 TOEKENNEN VAN NIVEAU VAN BEWIJS

Een niveau van bewijs werd toegekend met behulp van de *levels of evidence* uit het EBRO handboek (<http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/A-Levels-of-evidence/>) enerzijds en GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) anderzijds, en dit op basis van de kwaliteitsbeoordeling en de resultaten van de data-extractie. Het niveau van bewijs werd toegekend op het niveau van de uitkomsten en dit telkens voor de volledige *body of evidence*. Hierbij werd er van uitgegaan dat evidence gebaseerd op gerandomiseerde studies of systematische reviews van gerandomiseerde studies een hoge bewijskracht heeft, terwijl evidence gebaseerd op observationele studies een lage bewijskracht heeft (Tabel 2 en Tabel 3).

Tabel 2. Niveau van bewijs volgens het EBRO systeem.

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.

		hebben gehad	
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

Tabel 3. Niveau van bewijs volgens het GRADE systeem.

Niveau van bewijs	Studietype	Toelichting
Hoog	Gerandomiseerde studie (of SR van een gerandomiseerde studie)	Het is zeer onwaarschijnlijk dat verder onderzoek de zekerheid van de effectschatting wijzigt
Matig		Het is waarschijnlijk dat verder onderzoek een belangrijke impact heeft op de zekerheid van de effectschatting, en de effectschatting mogelijk zelf ook verandert
Laag	Observationele studie	Het is zeer waarschijnlijk dat verder onderzoek een belangrijke impact heeft op de zekerheid van de effectschatting en de effectschatting verandert
Zeer laag	Elk ander type	Elke effectschatting is zeer onzeker

De bewijskracht is echter niet alleen afhankelijk van het type studie, maar ook van o.a. de methodologische kwaliteit van de studie, de consistentie tussen verschillende studies, de grootte van de effectschatting, enz. (Tabel 4). Zo kunnen belangrijke methodologische tekortkomingen de bewijskracht van een studie doen dalen, terwijl zeer betrouwbare en grote effectschattingen de bewijskracht kunnen doen stijgen. De criteria voor het doen dalen of doen stijgen van de bewijskracht zijn samengevat in Tabel 4.

Tabel 4. Criteria voor up- en downgraden van bewijskracht volgens GRADE.

Criteria die bewijskracht doen DALEN (downgraden)	
Beperkingen in studiedesign (-1) bij ernstige (-2) bij zeer ernstige beperking	<ul style="list-style-type: none"> Onvoldoende zekerheid over blinding bij toewijzing van interventie, blinding van patiënten, behandelaars en effectbeoordelaars Grote mate van uitval (bijv. >20%) Afwijken van 'intention to treat' - principe Vroegtijdig stoppen vanwege (on)gunstig resultaat bij tussenevaluatie Niet rapporteren van alle uitkomstmaten (vooral het weglaten van uitkomstmaten zonder effect)
Inconsistentie (-1) bij belangrijke	<ul style="list-style-type: none"> Grote verschillen in schattingen (statistische heterogeniteit) van uitkomsten tussen onderzoeken wijzen op reële verschillen in het onderliggende behandelresultaat Beschreven heterogeniteit zonder dat hiervoor een verklaring is, vermindert de kwaliteit

(-2) bij zeer belangrijke inconsistente	<p>van het bewijs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er kan sprake zijn van klinische heterogeniteit als gevolg van o.a. verschillen in de interventies, patiënten of uitkomstmaten tussen studies
<p>Indirect bewijs</p> <p>(-1) bij enkele</p> <p>(-2) bij majeure onzekerheid i.v.m. directheid</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Twee onderzoeken (A vs. placebo en B vs. placebo) leveren indirect bewijs van de grootte van het effect van A vs. B • Populaties, interventies, de referentie waarmee wordt vergeleken of de uitkomsten waar het om gaat verschillen van de populaties, interventies, referenties of uitkomsten waar je een aanbeveling over wilt doen
<p>Onnauwkeurigheid</p> <p>Onnauwkeurige of schaarse data:</p> <p>(-1) ernstig</p> <p>(-2) zeer ernstig</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Beoordeel hiervoor de grootte van de onderzochte populatie en het betrouwbaarheidsinterval rond de effectschatting (uitkomstmaat) • Grote studies waaraan veel patiënten deelnemen leveren meestal een uitkomst met een klein betrouwbaarheidsinterval. Hoe kleiner het betrouwbaarheidsinterval, des te preciezer benadert het resultaat de “werkelijkheid” • Beoordeel de waarden binnen het betrouwbaarheidsinterval op hun klinische wenselijkheid (benefit) of toelaatbaarheid (harm)
<p>Publicatiebias</p> <p>(-1) bij grote</p> <p>(-2) bij zeer grote kans op publicatiebias</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indien publicatie van de studies afhangt van de grootte, de richting of de statistische significantie van de studieresultaten, dan is er sprake van publicatiebias <p>Voorbeeld: beperkt aantal onderzoeken ten gunste van interventie die allemaal gesponsord zijn door de industrie</p>
Criteria die bewijskracht doen STIJGEN (upgraden)	
<p>Grootte effect</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Groot effect of sterk bewijs van associatie (indien $RR > 2,0$ of $RR < 0,5$) gebaseerd op consistent bewijs van ≥ 2 observationele onderzoeken zonder plausibele confounders (+1) • Zéér groot effect of zeer sterk bewijs van associatie (indien $RR > 5,0$ of $RR < 0,2$) gebaseerd op direct bewijs zonder majeure bedreiging van de validiteit (+2)
<p>Dosis-respons gradiënt</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aanwezig (+1)
<p>Plausibele confounding</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Confounder: factor gerelateerd aan te onderzoeken risicofactor én aan uitkomst. Hierdoor kan bestaand verband minder groot zijn dan het werkelijke verband of zelfs afwezig zijn • (Het omgekeerde kan ook: een verband dat in werkelijkheid afwezig is, kan worden gesuggereerd - maar dit is hier niet van toepassing) • Indien alle plausibele (mogelijke) confounders het aangetoond effect verminderd hebben (+1)

Voor de gekozen uitkomstmaten werd het klinisch relevante verschil in hoofdzaak overgenomen van de richtlijn van de NVALT ¹. Voor de PC₂₀ werden de definities van de ATS/ERS ⁴ gebruikt:

- Verbetering FEV₁: toename FEV₁ minstens 10% van voorspelde waarde;
- Verbetering PC₂₀: toename met minstens 1 verdubbelingsdosis;
- Verbetering kwaliteit van leven: minstens 0.5 punt verbetering op de (Paediatric) Asthma Quality of Life Questionnaire;
- Afname medicatiegebruik (steroiden): minstens 2.5 mg/dag dosisafname prednison of equivalent van ander steroïde.

Het toekennen van het niveau van bewijskracht gebeurde door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Indien de twee onderzoekers geen consensus konden bereiken gaf de mening van een derde onderzoeker of een expert de doorslag. De redenen voor het toekennen van een niveau van bewijs werden gedocumenteerd.

4.2 ONDERZOEKSVRAAG 2

Er werd gezocht naar bestaande richtlijnen over het nut van hooggebergtebehandeling van ernstig astma in de volgende databases: Medline, National Guideline Clearinghouse en Guidelines International Network. Daarnaast werd ook gezocht op de websites van richtlijnorganisaties (<http://www.nice.org.uk/>, <http://www.sign.ac.uk/>) en beroeps- en wetenschappelijke organisaties (<http://www.nhlbi.nih.gov/>, <http://www.nvalt.nl/>, <http://ersnet.org/>, <http://www.nationalasthma.org.au/>, <http://www.nvk.nl/>). De zoekstrategieën werden systematisch opgebouwd, afgeleid van de eerder genoemde zoekstrategieën (zie appendix 1). De zoektocht werd uitgevoerd op 8 juli 2013.

Twee reviewers selecteerden de richtlijnen en beoordeelden ze met het AGREE II instrument (www.agreecollaboration.org). Als de twee onderzoekers niet tot een consensus konden komen gaf de mening van een derde onderzoeker of een expert de doorslag.

Er werd een samenvattend overzicht gegeven van de mate waarin bestaande richtlijnen evidence based zijn. Daarbij werd per richtlijn de score op het methodologische domein van het AGREE II instrument weergegeven.

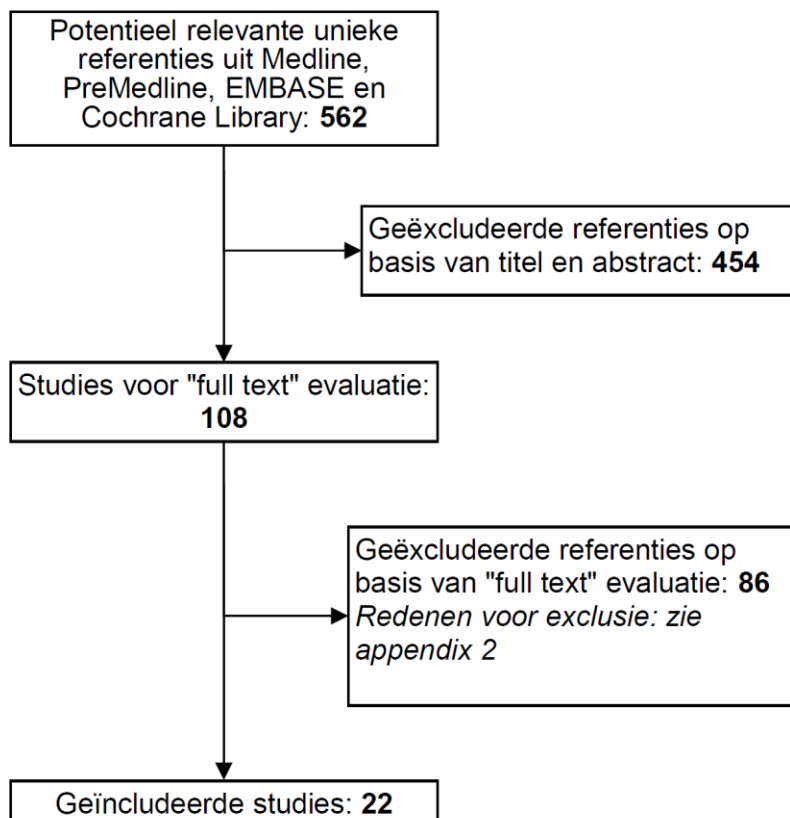
5 LITERATUUROVERZICHT

5.1 RESULTATEN LITERATUUR ZOEKTOCHT

De zoektocht leverde een totaal van 913 referenties op. Na exclusie van 351 dubbels bleven er 562 unieke referenties over die in aanmerking kwamen voor selectie (Figuur 1). Op basis van titel en abstract werden 454 referenties uitgesloten.

De overige 108 referenties werden in een tweede ronde op basis van de volledige tekst beoordeeld. Hiervan werden 86 referenties geëxcludeerd. In appendix 2 wordt een gedetailleerd overzicht gegeven van de geëxcludeerde studies (op basis van de volledige tekst) met de reden(en) voor exclusie.

Figuur 1. Selectieresultaten.



De 22 geïnccludeerde referenties omvatten 1 systematische review ⁵, 2 gerandomiseerde studies ^{6, 7}, 2 niet-gerandomiseerde gecontroleerde studies ^{8, 9} en 17 artikelen over 15 case series ^{6, 7, 10-26} (1 case serie werd beschreven in 3 verschillende artikelen ^{14, 25, 26}).

De 2 gerandomiseerde studies betreffen vergelijkingen van interventies die niet relevant zijn voor de onderzoeksvraag. Boner et al. evalueerden de effectiviteit van budenoside bij patiënten met astma die in het hooggebergte behandeld werden ⁶. Peroni et al. evalueerden de effectiviteit van huisstofmijt immunotherapie, eveneens bij patiënten met astma die in het

hooggebergte behandeld werden⁷. Om interferentie van deze interventies met het effect van hooggebergtebehandeling te vermijden, werden enkel de placebogroepen van deze gerandomiseerde studies als case series in dit overzicht opgenomen.

De 19 primaire studies includeerden een totaal van 604 patiënten. Twee studies includeerden enkel volwassenen^{12, 14}, de overige 17 studies enkel kinderen en adolescenten (< 18 jaar). Negen studies werden uitgevoerd in het Zwitserse Davos (1560-1600 m)⁸⁻¹⁶, de overige 10 studies in het Italiaanse Instituto Pio XII in Misurina (1756 m)^{6, 7, 17-24}.

5.2 KWALITEITSBEOORDELING

De systematische review was van behoorlijke kwaliteit⁵ (zie appendix 4). De zoektocht (in Medline en Embase), kwaliteitsbeoordeling en data-extractie werden door 2 onafhankelijke onderzoekers uitgevoerd. Er werd wel een taalrestrictie toegepast (Engels en Duits). Resultaten werden descriptief gepresenteerd, gezien de heterogeniteit werd er geen meta-analyse uitgevoerd.

In beide gecontroleerde studies was er selectiebias aanwezig^{8, 9}. Blindering was onmogelijk. In de studie van Grootendorst et al. was er bovendien een selectieve loss-to-follow-up⁸.

Van de 17 case series waren er 6 met een onduidelijke definitie van de populatie^{16, 18, 21-24}. In alle case series was sprake van selectiebias. De indicatiestelling voor behandeling in het hooggebergte werd meestal niet vermeld, en geen enkele studie vermeldde hoeveel geschikte patiënten uiteindelijk niet geselecteerd werden. In slechts 4 case series duurde de follow-up langer dan de hooggebergtebehandeling^{6, 10, 14, 19}. In 5 studies was er een selectieve loss-to-follow-up^{6, 10, 13, 21, 24}. In geen enkele studie werd er in de analyse rekening gehouden met confounders en prognostische factoren.

5.3 LITERATUURBESPREKING

2.4.1 GEFORCEERD EXPIRATOIR VOLUME IN 1 SECONDE (FEV₁)

De 2 gecontroleerde studies evalueerden het effect van astmabehandeling in het hooggebergte op de FEV₁. *Grootendorst et al.* includeerden 18 adolescenten (12-18 jaar) met matig tot ernstig allergisch astma, waarvan er 10 patiënten gedurende 10 weken behandeld werden in het Nederlandse astmacentrum in Davos (op 1560 m) en 8 patiënten in hun thuisomgeving op zeeniveau in Nederland⁸. De twee groepen kwamen overeen wat betreft leeftijd, astmabehandeling, longfunctie en bronchiale hyperreactiviteit. Tijdens de behandeling in het hooggebergte werd een significante verbetering gezien van de FEV₁ van 85.4% bij de start tot 93.8% na 4 weken en 94.8% na 8 weken ($p < 0.01$). Zes weken na ontslag uit het astmacentrum zakte de FEV₁ terug naar 92.6% (niet significant verschillend ten opzichte van de start van de studie). In de controlegroep veranderde de FEV₁ niet significant (85.4% bij de start, 93.3% na 8 weken, 92.5% na 16 weken). Tussen de beide behandelgroepen werd na 8 weken behandeling geen statistisch significant verschil vastgesteld. *Verkleij et al.* includeerden 134 kinderen en adolescenten (7-18 jaar) met moeilijk behandelbaar allergisch astma⁹. Hiervan werden er 51 behandeld in het Nederlandse astmacentrum in Davos, 48 in de High Altitude Clinic in Davos en 35 in het

astmacentrum Heideheuvel op zeeniveau in Nederland. De drie groepen kwamen overeen wat betreft leeftijd, geslacht, longfunctie en levenskwaliteit. Enkel de hospitalisatieduur verschilde significant (gemiddeld 68 dagen in het Nederlandse astmacentrum in Davos, 33 dagen in de High Altitude Clinic en 62 dagen in het astmacentrum Heideheuvel, $p < 0.001$). De FEV₁ veranderde niet significant tussen opname in en ontslag uit de astmacentra (opname: 105.8%, 99.4% en 100.2%, respectievelijk; ontslag: 106.1%, 99.7% en 103.5%, respectievelijk). Ook tussen de 3 behandelgroepen verschilde de FEV₁ niet statistisch significant.

Twaalf case series met een totaal van 359 patiënten evalueerden het effect van astmabehandeling in het hooggebergte op de FEV₁^{6, 7, 10-13, 15-17, 19-21}. Deze 12 studies verschilden sterk wat betreft de ernst van de astma, duur van de behandeling (range 4 weken – 12 maanden) en de tijdstippen waarop de uitkomsten gemeten werden (Tabel 5). Enkel Rijssenbeek-Nouwens et al. includeerden volwassen astmapatiënten¹². Slechts twee case series rapporteerden significante effecten^{12, 17}. Rijssenbeek-Nouwens et al. vonden significante verschillen zowel voor volwassenen met allergisch astma, als voor volwassen met niet-allergisch astma¹². Van de 10 case series die geen significante wijzigingen vonden, rapporteerden er 3 geen kwantitatieve resultaten^{10, 19, 21}.

Tabel 5. Effect van hooggebergte behandeling op FEV₁ *.

Studie	N	Duur behandeling	Baseline FEV ₁	Tijdstip	FEV ₁ resultaat
Gecontroleerde studies					
Grootendorst 2001 ⁸	10	10 w	85.4%	4 w	93.8%
				8 w	94.8%
				16 w	92.6%
Verkleij 2013 ⁹ :					
• NAC	51	Gem. 68 d	105.8%	Ontslag	106.1%
• HAC	48	Gem. 33 d	99.4%	Ontslag	99.7%
Case series					
Benckhuijsen 1996 ¹¹	13	1 m	97.6%	1 m	101.0%
Boner 1995 ⁶	7	6 w	92.9%	4 w	94.6%
				6 w	95.0%
				18 w	100.3%
Boner 1985 ¹⁷	14	8 m	65.4%	2 m	82.5%
				5 m	114.7%
				8 m	109.9%
Peroni 2002 ²⁰	18	9 m	100.5%	3 m	102.0%
				9 m	100.5%
Peroni 1995 ⁷	11	12 m	84.5%	6 m	87.9%
				12 m	85.1%
Rijssenbeek-Nouwens 2012 ¹² :					
• Allergisch	68	12 w	88.4%	12 w	94.2%
• Niet-allergisch	69	12 w	86.5%	12 w	92.8%
Simon 1994 ¹³	17	5 w	95.6%	3 w	98.3%
				5 w	104.0%

Studie	N	Duur behandeling	Baseline FEV ₁	Tijdstip	FEV ₁ resultaat
Straub 2004 ¹⁵	48	4 w	104.5%	4 w	105.0%
van Velzen 1996 ¹⁶	16	1 m	92.1%	1 m	97.0%

Significante resultaten worden in *cursief* weergegeven.

Massimo et al. vonden 14 studies die het effect op FEV₁ rapporteerden, maar includeerden hierbij ook studies met patiënten met mild tot matig astma ⁵. Van deze 14 studies werden er ook 10 in dit overzicht opgenomen. Slechts 3 van de 14 studies rapporteerden een significante verbetering van de FEV₁.

Van de geselecteerde studies rapporteerde geen enkele de effecten op de FEV₁ tot 1 jaar na de hooggebergte behandeling. Slechts 2 studies rapporteerden het effect op de FEV₁ ⁶ en 12 weken ⁶ na het ontslag uit het hooggebergte, maar vonden geen significante verschillen (meer) ten opzichte van de start van de hooggebergte behandeling.

Conclusies

- Er is bewijs van zeer laag niveau dat astmabehandeling in het hooggebergte geen significant groter effect heeft op de FEV₁ dan behandeling op zeeniveau bij kinderen en adolescenten met matig tot ernstig astma (EBRO niveau van bewijskracht B; GRADE niveau: zeer laag).
- Er bestaat geen literatuur over het effect van astmabehandeling in het hooggebergte op de FEV₁ tot 1 jaar na terugkeer naar het zeeniveau.

2.4.2 PROVOCATIEVE CONCENTRATIE DIE 20% FEV₁-DALING VEROOZAAKT (PC₂₀)

Eén gecontroleerde studie rapporteerde het effect van 10 weken astmabehandeling in het hooggebergte op de PC₂₀ van histamine en AMP bij kinderen en adolescenten met matig tot ernstig allergisch astma ⁸. Grootendorst et al. vonden een significante verbetering na 8 weken met 3.0 verdubbelingsdoses voor histamine ($p < 0.001$) en 3.3 verdubbelingsdoses voor AMP ($p < 0.02$). Na 16 weken was er nog steeds een significante verbetering met 2.5 verdubbelingsdoses voor histamine ($p < 0.05$), maar een niet-significante verbetering met 2.4 verdubbelingsdoses voor AMP ($p = 0.07$). De controlegroep vertoonde geen significante verbetering (geen cijfers gerapporteerd), en na 8 weken was het verschil tussen beide groepen statistisch significant. Het verschil werd echter niet gekwantificeerd in de studie.

Tien case series rapporteerden het effect van astmabehandeling in het hooggebergte op de PC₂₀ bij kinderen en adolescenten met matig tot ernstig astma ^{6, 7, 11, 16, 18, 19, 21-24}. Ook hier verschilden de studies sterk wat betreft de ernst van de astma, duur van de behandeling (range 1 – 12 maanden) en de tijdstippen waarop de uitkomsten gemeten werden (Tabel 6). Bovendien werd de PC₂₀ uitgedrukt in verschillende eenheden, wat een vergelijking moeilijk maakt.

Drie case series met een totaal van 46 patiënten rapporteerden de PC₂₀ van histamine ^{7, 18, 19}. Peroni et al. rapporteerden een significant effect na 6 en 9 maanden astmabehandeling in

het hooggebergte ¹⁹, terwijl dezelfde onderzoeksgroep in een andere studie ook een stijging rapporteerde na 6 en 12 maanden, echter zonder p-waarden te vermelden ⁷. Boner et al. rapporteerden geen significante verbetering ¹⁸.

Acht case series met een totaal van 124 patiënten rapporteerden de PC₂₀ van methacholine ^{6, 11, 16, 19, 21-24}. De gerapporteerde resultaten bleken zeer heterogeen. Drie studies rapporteerden niet-significante wijzigingen ^{6, 11, 16}, terwijl 2 studies een significante stijging vonden na 3 maanden behandeling in het hooggebergte ^{22, 24}. Drie andere studies rapporteerden een tijdelijke significante stijging, hoewel 1 van deze studies geen kwantitatieve resultaten gaf ^{19, 21, 23}.

Twee case series met een totaal van 29 patiënten rapporteerden de PC₂₀ van AMP ^{11, 16}. Beide studies vonden een significante verbetering na 1 maand astmabehandeling in het hooggebergte.

Tenslotte, 2 case series met een totaal van 34 patiënten rapporteerden de PC₂₀ van Dpt ^{7, 19}. Beide studies vonden een significante verbetering na respectievelijk 12 maanden ⁷ en 6 en 9 maanden ¹⁹, hoewel 1 studie geen kwantitatieve resultaten rapporteerde ⁷.

Tabel 6. Effect van hooggebergte behandeling op PC₂₀ ^{*}.

Studie	N	Duur behandeling	Baseline PC ₂₀	Tijdstip	PC ₂₀ resultaat
Histamine					
Grootendorst 2001 ⁸	10	10 w	0.24 mg/ml	8 w 16 w	+3.0 doses +2.5 doses
Boner 1993 ¹⁸	12	3 m	5.54 µg/ml [§]	3 m	6.6 µg/ml
Peroni 1995 ⁷	11	12 m	1.62 mg/ml	6 m 12 m	2.59 mg/ml 2.63 mg/ml
Peroni 1994 ¹⁹	23	9 m	128.8 µg/ml [£]	6 m 9 m	380.0 µg/ml [£] 275.4 µg/ml [£]
Methacholine					
Benckhuijsen 1996 ¹¹	13	1 m	0.40 mg/ml	1 m	0.51 mg/ml
Boner 1995 ⁶	7	6 w	4.67 DDS [§]	4w 6 w 18 w	5.05 DDS 5.46 DDS 4.60 DDS
Peroni 1994 ¹⁹	22	9 m	124 µg/ml	9 m 12 m	589 mg/ml 140 µg/ml
Piacentini 1999 ²³	20	2 m	?	2 w 1 m 2 m	stijging stijging stijging
Piacentini 1998 ²⁴	10	3 m	2.75 mg/ml	3 m	3.25 mg/ml
Piacentini 1996 ²²	16	3 m	1.17 mg/ml	3 m	3.5 mg/ml
Piacentini 1993 ²¹	20	95 d	3.28 mg/ml	40 d 80 d 95 d	6.77 mg/ml 7.39 mg/ml 7.14 mg/ml
van Velzen 1996 ¹⁶	16	1 m	0.48 mg/ml	1 m	0.62 mg/ml
AMP					

Studie	N	Duur behandeling	Baseline PC ₂₀	Tijdstip	PC ₂₀ resultaat
Grootendorst 2001 ⁸	10	10 w	?	8 w 16 w	+3.3 doses +2.4 doses
Benckhuijsen 1996 ¹¹	13	1 m	4.87 mg/ml	1 m	21.63 mg/ml
van Velzen 1996 ¹⁶	16	1 m	6.21 mg/ml	1 m	25.78 mg/ml
Dpt					
Peroni 1995 ⁷	11	12 m	?	12 m	<i>stijging</i>
Peroni 1994 ¹⁹	23	9 m	47.86 AUR/ml	6 m 9 m	95.49 AUR/ml 117.40 AUR/ml

[†] Significante resultaten worden in *cursief* weergegeven.

[§] Na 6 maanden behandeling in het hooggebergte en aansluitend 3 maanden verblijf op zeeniveau.

[£] Eén dag voor Dpt-provocatie.

[§] DDS = doubling dose steps.

Massimo et al. vonden 13 studies die het effect op de PC₂₀ rapporteerden, maar includeerden hierbij ook studies met patiënten met mild tot matig astma⁵. Van deze 13 studies werden er ook 11 in dit overzicht opgenomen. De bevindingen zijn dan ook zeer gelijkaardig.

Van de geselecteerde studies rapporteerde geen enkele de effecten op de PC₂₀ tot 1 jaar na de hooggebergtebehandeling. Slechts 2 studies rapporteerden het effect 6 weken⁸ en 3 maanden¹⁹ na het ontslag uit het hooggebergte. In de studie van Grootendorst et al. bleef het effect op de PC₂₀ van histamine significant, terwijl het effect op de PC₂₀ van AMP zijn statistische significantie verloor. Peroni et al. rapporteerden een significante daling van de PC₂₀ van methacholine 3 maanden na ontslag.

Conclusies

- Er is bewijs van zeer laag niveau dat astmabehandeling in het hooggebergte een significant groter effect heeft op de PC₂₀ van histamine dan behandeling op zeeniveau bij kinderen en adolescenten met matig tot ernstig allergisch astma (EBRO niveau van bewijskracht B; GRADE niveau: zeer laag).
- Er is bewijs van zeer laag niveau dat astmabehandeling in het hooggebergte een significant groter effect heeft op de PC₂₀ van AMP dan behandeling op zeeniveau bij kinderen en adolescenten met matig tot ernstig allergisch astma (EBRO niveau van bewijskracht B; GRADE niveau: zeer laag).
- Er bestaat geen literatuur over het effect van astmabehandeling in het hooggebergte op de PC₂₀ tot 1 jaar na terugkeer naar het zeeniveau.

2.4.3 MEDICATIEGEBRUIK

Het effect van astmabehandeling in het hooggebergte op medicatiegebruik werd tot op heden niet bestudeerd in gecontroleerde studies. Slechts 5 case series rapporteerden het

effect van astmabehandeling in het hooggebergte op medicatiegebruik, maar meestal op een narratieve manier ^{7, 12, 14, 17, 20}.

Twee case series evalueerden het effect statistisch. Rijssenbeek-Nouwens et al. zagen een significante daling van het aantal patiënten dat orale corticosteroïden nam na 12 weken behandeling in het hooggebergte, zowel voor allergische (43% vs. 22%, $p < 0.001$) als niet-allergische patiënten (59% vs. 38%, $p < 0.001$) ¹². Ook de mediane dosis orale corticosteroïden daalde significant. De mediane dosis inhaleerbare corticosteroïden bleef stabiel op 1600 µg per dag. Speelberg et al. behandelden 35 patiënten met instabiel allergisch en niet-allergisch astma gedurende gemiddeld 103.5 dagen in het Nederlandse astmacentrum in Davos ¹⁴. Ze zagen een significante daling van de dosis orale prednisolone 1 jaar na ontslag uit het hooggebergte (2.87 tabletten vs. 1.56 tabletten van 5 mg per dag, $p < 0.001$).

Boner et al. zagen bij 14 kinderen met matig tot ernstig allergisch astma de nood aan orale corticosteroïden binnen de maand na opname in het Insitutio Pio XII (op 1756 m) volledig wegvallen ¹⁷. Na 8 maanden verblijf in het hooggebergte nam 43% van de kinderen geen medicatie en 43% occasioneel een β_2 -agonist. Ook Peroni et al. zagen de nood aan (inhalatie)corticosteroïden volledig wegvallen bij 18 kinderen met matig tot ernstig allergisch astma tijdens opname in het Insitutio Pio XII ²⁰. In een andere studie van Peroni et al. nam geen enkele van de 11 kinderen met matig tot ernstig allergisch astma onderhoudsmedicatie na 12 maanden verblijf in het Insitutio Pio XII ⁷.

Conclusies

- **Gecontroleerde studies hebben het effect van astmabehandeling in het hooggebergte op het medicatiegebruik bij kinderen en volwassen met matig tot ernstig astma nog niet bestudeerd.**

2.4.4 KWALITEIT VAN LEVEN

De 2 gecontroleerde studies evalueerden het effect van astmabehandeling in het hooggebergte op de levenskwaliteit. Beide studies gebruikten de pediatrie Asthma Quality of Life Questionnaire. *Grootendorst et al.* rapporteerden een significante verbetering van de levenskwaliteit tijdens hooggebergtebehandeling, maar evengoed in de controlegroep ⁸. Na 8 weken was de verbetering wel significant groter in de interventiegroep (mediane toename: 1.3 vs. 0.3, $p < 0.01$). Ook *Verkleij et al.* rapporteerden een significante verbetering van de levenskwaliteit in de 3 behandelgroepen ⁹. De levenskwaliteit verbeterde significant meer in het Nederlandse astmacentrum in Davos dan in de High Altitude Clinic in Davos, maar het verschil tussen het astmacentrum Heideheuvel en de 2 astmacentra in Davos was niet statistisch significant.

Twee case series rapporteerden eveneens het effect van astmabehandeling in het hooggebergte op de levenskwaliteit (Tabel 7). Adema et al. includeerden 13 kinderen met allergisch astma en geen of slechte controle van de symptomen ¹⁰. De kinderen werden gedurende 10 weken behandeld in het Nederlandse astmacentrum in Davos. De levenskwaliteit werd gemeten met de pediatrie Asthma Quality of Life Questionnaire. Zowel bij ontslag als 6 maanden na het ontslag werd een significante verbetering van de

levenskwaliiteit vastgesteld. Rijssenbeek-Nouwens et al. behandelden 137 volwassenen met ernstig astma gedurende 12 weken in het Nederlandse astmacentrum in Davos ¹². De levenskwaliiteit werd gemeten met de Asthma Quality of Life Questionnaire. Ook zij rapporteerden een significante verbetering van de levenskwaliiteit bij ontslag uit het hooggebergte, zowel voor volwassenen met allergisch astma, als voor volwassenen met niet-allergisch astma.

Geen enkele studie rapporteerde het effect op de levenskwaliiteit tot 1 jaar na de hooggebergte behandeling.

Tabel 7. Effect van hooggebergte behandeling op de levenskwaliiteit *.

Studie	N	Duur behandeling	Baseline QoL	Tijdstip	QoL resultaat
Gecontroleerde studies					
Grootendorst 2001 ⁸	10	10 w	5.0	8 w 16 w	6.6 6.5
Verkleij 2013 ⁹ :					
• NAC	51	Gem. 68 d	4.8	Ontslag	6.1
• HAC	48	Gem. 33 d	5.3	Ontslag	5.7
Case series					
Adema 2009 ¹⁰	13	10 w	5.7	10 w 6 m	6.7 6.3
Rijssenbeek-Nouwens 2012 ¹² :					
• Allergisch	68	12 w	4.0	12 w	5.6
• Niet-allergisch	69	12 w	3.8	12 w	5.3

*Significante resultaten worden in *cursief* weergegeven; enkel de scores van de totale QoL worden weergegeven.

Conclusies

- Er is conflicterend bewijs van zeer laag niveau dat astmabehandeling in het hooggebergte een significant groter effect heeft op de levenskwaliiteit dan behandeling op zeeniveau bij kinderen en adolescenten met matig tot ernstig astma (EBRO niveau van bewijskracht B; GRADE niveau: zeer laag).
- Er bestaat geen literatuur over het effect van astmabehandeling in het hooggebergte op de levenskwaliiteit tot 1 jaar na terugkeer naar het zeeniveau.

2.4.5 ANDERE UITKOMSTMATEN

A) LONGFUNCTIE

Van de geïncludeerde studies rapporteerden 8 case series over het effect van astmabehandeling in het hooggebergte op longfunctietesten andere dan de FEV₁. De gerapporteerde uitkomstmaten en resultaten waren echter zeer heterogeen, wat een conclusie moeilijk maakt. Zo werd een significante verbetering gerapporteerd van de

expiratoire piekstroomsterkte (PEF) in 2 studies ^{13, 17}, maar niet in een derde studie ⁷. De geforceerde vitale capaciteit (FVC) verbeterde significant in 1 studie ⁶, maar niet in een andere studie ²¹. De geforceerde expiratoire stroomsterkte bij 50% van de vitale capaciteit (FEV₂₅₋₇₅) verbeterde niet significant in 4 studies ^{6, 13, 20, 21}, maar wel in een andere studie ¹⁷. Longfunctietesten na inhalatie van salbutamol verbeterden niet significant in 2 studies ^{10, 14}.

B) ASTMA CONTROLE VRAGENLIJST

Van de geïncludeerde studies rapporteerden 1 gecontroleerde studie ⁹ en 2 case series ^{10, 12} over het effect van astmabehandeling in het hooggebergte op de mate van astmacontrole, gemeten met de Astma Controle Vragenlijst. Verkleij et al. rapporteerden een significante verbetering in de patiënten behandeld in het Nederlandse astmacentra in Davos en in het astmacentrum Heideheuvel ⁹. De astmacontrole was significant beter in het Nederlandse astmacentra in Davos ten opzichte van de 2 andere behandelgroepen. Adema et al. rapporteerden een significante verbetering na 10 weken hooggebergtebehandeling, maar 6 maanden na ontslag uit het hooggebergte was de verbetering niet meer statistisch significant ¹⁰. Rijssenbeek-Nouwens et al. vonden na 12 weken hooggebergtebehandeling een significante verbetering bij volwassenen met allergisch en niet-allergisch astma ¹².

C) HOEVEELHEID STIKSTOFOXIDE IN UITADEMINGSLUCHT (EXNO)

Van de geïncludeerde studies rapporteerden 1 gecontroleerde studie ⁹ en 3 case series ^{10, 12, 20} over het effect van astmabehandeling in het hooggebergte op de hoeveelheid stikstofoxide in de uitademingslucht (ExNO). Verkleij et al. rapporteerden een significante verbetering in de patiënten behandeld in de beide astmacentra in Davos en in het astmacentrum Heideheuvel, maar er waren geen significante verschillen tussen de drie behandelgroepen ⁹. Adema et al. vonden geen significante verbetering na 10 weken astmabehandeling in het hooggebergte ¹⁰, terwijl Peroni et al. een tijdelijke verbetering zagen ²⁰. Rijssenbeek-Nouwens et al. vonden na 12 weken hooggebergtebehandeling een significante verbetering bij volwassenen met allergisch astma, maar niet bij volwassen met niet-allergisch astma ¹².

6 BESTAANDE RICHTLIJNEN

De hoger vermelde zoektocht in Medline en Embase leverde geen richtlijnen op. Op basis van de zoektocht in de National Guideline Clearinghouse, de Guidelines International Network en de websites werden 29 potentieel relevante richtlijnen over astma gevonden. Evaluatie op de volledige tekst leidde uiteindelijk tot de inclusie van slechts 2 (Nederlandse) richtlijnen ^{1, 27}. De redenen voor exclusie van de 27 andere richtlijnen worden weergegeven in appendix 3.

De richtlijn van het NVALT werd gepubliceerd in 2013, en bevat aanbevelingen over de diagnostiek en behandeling van volwassenen met ernstig astma ¹. De gestandaardiseerde domeinscore op het methodologische domein van het AGREE II instrument bedroeg 56.3%, vooral door het gebrek aan een beschrijving van de manier waarop de aanbevelingen geformuleerd werden en van de manier waarop de externe review gebeurde en hoe er met de commentaren van de reviewers omgegaan werd. Het is ook onduidelijk wanneer de literatuur zoektocht gebeurde. Het hoofdstuk over astmabehandeling in het hooggebergte verwijst naar 3 studies: de gecontroleerde studie van Grootendorst et al. (die enkel kinderen tussen 12 en 18 jaar includeerde) ⁸, de case series van Rijssenbeek-Nouwens et al. ¹² en de case series van Karagiannidis et al. ²⁸ (deze laatste studie werd uit dit overzicht uitgesloten gezien de afwezigheid van relevante uitkomsten). De auteurs concluderen terecht dat de effecten van hooggebergtebehandeling bij volwassen patiënten met ernstig astma tot nu toe niet in gecontroleerde en gerandomiseerde studies onderzocht zijn. De link tussen deze conclusie en de uiteindelijke aanbeveling om hooggebergtebehandeling te overwegen bij patiënten met ernstig astma die ondanks optimale medicamenteuze behandeling onvoldoende astmacontrole houden (en daarbij ofwel twee of meer exacerbaties per jaar hebben of gedurende ≥ 6 maanden per jaar systemische corticosteroïden nodig hebben) is echter onduidelijk.

De richtlijn van de NVK werd gepubliceerd in 2007 ²⁷, en deels geüpdatet in 2011 ²⁹. Deze richtlijn bevat aanbevelingen over de diagnostiek en behandeling van kinderen met astma. De gestandaardiseerde domeinscore op het methodologische domein van het AGREE II instrument bedroeg 10.4% door een gebrek aan een beschrijving van de methodologie. Er wordt hiervoor wel verwezen naar de website, maar daarop is de informatie niet terug te vinden. Het hoofdstuk over astmabehandeling in het hooggebergte verwijst naar 1 studie, namelijk de gecontroleerde studie van Grootendorst et al. ⁸. De auteurs concluderen dat de behandeling van kinderen met huisstofmijt allergie en astma in het hooggebergte geassocieerd is aan verbetering van astmasymptomen, longfunctie en inflammatoire markers. Op basis van deze studie wordt hooggebergtebehandeling bij moeilijk behandelbaar astma als een behandeloptie gezien, met name als hierbij allergische sensibilisatie een rol speelt.

Twee van de 27 uitgesloten richtlijnen over de behandeling van astma vermeldden hooggebergtebehandeling, maar bevatten er geen aanbeveling over ^{30, 31}. Ze werden daarom niet verder besproken in dit overzicht.

7 DISCUSSIE

De literatuur over de effectiviteit van astmabehandeling in het hooggebergte is zeer heterogeen, van zeer lage kwaliteit en hoofdzakelijk beperkt tot case series. Tot nog toe werd er geen enkele gerandomiseerde studie uitgevoerd die patiënten met (ernstig) astma randomiseerde naar behandeling in het hooggebergte of behandeling op zeeniveau. Het huidige literatuuroverzicht identificeerde wel twee niet-gerandomiseerde gecontroleerde studies^{8, 9}. Beide studies zijn van Nederlandse origine en werden uitgevoerd in het Nederlandse astmacentrum in Davos. Het risico op bias werd voor beide studies als hoog ingeschat door de aanwezigheid van selectiebias en selectieve loss-to-follow-up, en de (onvermijdelijke) afwezigheid van blinding. Astmabehandeling in het hooggebergte bleek geen significant groter effect te hebben op de FEV₁ maar wel op de PC₂₀ in vergelijking met behandeling op zeeniveau. Over het effect op de levenskwaliteit rapporteerden de 2 gecontroleerde studies tegenstrijdige resultaten. Ook de meeste geïdentificeerde case series rapporteerden geen significant effect van astmabehandeling in het hooggebergte op de FEV₁, maar de gerapporteerde effecten op de PC₂₀ zijn heterogeen. Hooggebergtebehandeling bleek wel een positief effect te hebben op de levenskwaliteit en het medicatiegebruik. In alle case series was er selectiebias aanwezig en werd er geen rekening gehouden met confounders, hetgeen de resultaten grondig vertekende.

Selectiebias is wellicht één van de belangrijkste tekortkomingen van de geïnccludeerde studies in dit overzicht. In de meeste studies gebeurde de selectie van patiënten in het centrum waar de studie uitgevoerd werd. Waar de selectie in een verwijzend centrum gebeurde, was het niet duidelijk wat de redenen voor exclusie waren.

Behandeling in een astmacentrum in het hooggebergte of op zeeniveau is een complexe (multidisciplinaire) interventie, waarbij medicamenteuze behandeling aan de laagst mogelijke dosis gecombineerd wordt met intensieve educatie, support en conditietraining. Dikwijls is een dergelijke behandeling geïndividualiseerd, met als gevolg dat de hooggebergtebehandeling in geen enkele van de geïnccludeerde studies exact dezelfde kan geweest zijn. Veralgemening van de resultaten is dan ook zeer moeilijk.

Slechts 5 studies (waaronder 1 gecontroleerde studie) hadden een follow-up langer dan de hooggebergtebehandeling^{6, 8, 10, 14, 19}, en slechts 1 hiervan rapporteerde resultaten tot 1 jaar na ontslag, maar dit enkel voor medicatiegebruik. Persisterende effecten op de FEV₁ (follow-up tot 12 weken na terugkeer naar het zeeniveau) werden niet gevonden. In de studie van Grootendorst et al. bleef het effect op de PC₂₀ van histamine 6 weken na ontslag significant, terwijl het effect op de PC₂₀ van AMP zijn statistische significantie verloor⁸. Peroni et al. rapporteerden een significante daling van de PC₂₀ van methacholine 3 maanden na ontslag¹⁹. Het positieve effect op medicatiegebruik bleek aan te houden tot 1 jaar na ontslag uit het hooggebergte¹⁴. Ook het positieve effect op de levenskwaliteit bleek minstens aan te houden tot 6 maanden na ontslag¹⁰. De totale duur van de hooggebergtebehandeling bleek op basis van de beschikbare literatuur geen bepalende factor voor de effecten ervan.

Het effect van astmabehandeling in het hooggebergte wordt dikwijls toegeschreven aan het vermijden van huisstofmijt. Als gevolg van de lage luchtvochtigheid komt huisstofmijt

nauwelijks voor op grote hoogte, en andere allergenen zijn er nauwelijks aanwezig in de lucht. Het is dan ook niet verwonderlijk dat de meeste studies enkel patiënten met allergisch astma includeerden. Slechts 2 case series in dit overzicht includeerden ook patiënten met niet-allergisch astma, overigens de enige 2 studies die volwassen astmapatiënten includeerden^{12, 14}. Nog 2 andere studies evalueerden ook de effecten van hooggebergtebehandeling in niet-allergisch astma, maar deze studies rapporteerden enkel de effecten op parameters van luchtweginflammatie, en werden daarom uitgesloten uit dit overzicht^{28, 32}. Spielberg et al. rapporteerden de resultaten niet apart voor allergisch en niet-allergisch astma¹⁴, maar Rijssenbeek-Nouwens et al. vonden significante effecten op de FEV₁, het medicatiegebruik, de levenskwaliteit en de Astma Controle Vragenlijst voor beide groepen¹². De verklaringen voor het positieve effect van hooggebergtebehandeling bij niet-allergisch astma lopen uiteen, en omvatten een verminderde blootstelling aan luchtverontreiniging, een direct fysiologisch effect van lagere luchtviscositeit en zuurstofdruk, verminderde psychologische stress en een hogere blootstelling aan de zon¹².

Dertien van de geïncludeerde primaire studies werden gepubliceerd vóór 2000. De behandelprincipes voor ernstig astma die toen golden zijn in de loop der jaren gewijzigd, en een projectie van de resultaten naar de huidige populatie astmapatiënten is dan ook moeilijk. Bovendien gaf een aanzienlijk deel van de studies geen duidelijke definitie van ernstig astma, waardoor het niet steeds duidelijk was of de studie een antwoord bood op de onderzoeksvraag van dit overzicht. Voor een deel van de studies is het geleverde bewijs dan ook mogelijk als onrechtstreeks te beschouwen.

Van de gevonden nationale en internationale richtlijnen over de behandeling van astma bevatten enkel de richtlijnen van de NVALT¹ en de NVK²⁷ aanbevelingen over hooggebergtebehandeling. De NVALT richtlijn heeft als doelpopulatie volwassenen met ernstig astma, en steunt in belangrijke mate op 2 case series met volwassen astmapatiënten^{12, 28}. Eén van deze case series rapporteerde echter enkel de effecten op parameters van luchtweginflammatie, en werd daarom uitgesloten uit dit overzicht²⁸. De NVK richtlijn heeft als doelpopulatie kinderen met astma, en steunt op de gecontroleerde studie van Grootendorst et al.⁸. Deze richtlijn is van lage methodologische kwaliteit. Twee andere (buitenlandse) richtlijnen vermeldden kort het bestaan van hooggebergtebehandeling, zonder er echter aanbevelingen over te formuleren^{30, 31}. Ook de zorgstandaard astma bij kinderen en jongeren, ontwikkeld door de Long Alliantie Nederland, bevat een paragraaf over hooggebergtebehandeling, maar kan dan weer niet als een richtlijn beschouwd worden². Dat zo weinig astmarichtlijnen aanbevelingen bevatten over hooggebergtebehandeling is op zich al een belangrijk signaal en is wellicht te verklaren door het gebrek aan goed onderbouwd wetenschappelijk bewijsmateriaal.

8 ALGEMENE CONCLUSIES

- Tot nog toe werd er geen enkele gerandomiseerde studie uitgevoerd die patiënten met (ernstig) astma randomiseerde naar behandeling in het hooggebergte of behandeling op zeeniveau.
- De beschikbare literatuur over de effectiviteit van hooggebergtebehandeling is van zeer lage kwaliteit en hoofdzakelijk beperkt tot case series. De gerapporteerde resultaten zijn zeer heterogeen en laten geen eensluidende conclusie toe.
- Lange termijn resultaten (tot 1 jaar na ontslag uit het hooggebergte) zijn onvoldoende beschikbaar.
- Slechts 2 gepubliceerde richtlijnen van respectievelijk matige en lage kwaliteit formuleerden aanbevelingen over hooggebergtebehandeling bij patiënten met ernstig astma. Andere richtlijnen over de behandeling van astma bevatten dergelijke aanbevelingen niet.

9 APPENDICES

APPENDIX 1. ZOEKSTRATEGIEËN

MEDLINE (OVID)

- 1 exp Asthma/ (107746)
- 2 Altitude/ (13218)
- 3 mountain.mp. (10445)
- 4 alpine.mp. (2897)
- 5 climate therapy.mp. (224)
- 6 climatotherapy.mp. (619)
- 7 Davos.mp. (221)
- 8 Pio XII.mp. (15)
- 9 altitude.mp. (19283)
- 10 or/2-9 (30453)
- 11 1 and 10 (390)
- 12 asthma.mp. (133035)
- 13 1 or 12 (133293)
- 14 10 and 13 (450)

PREMEDLINE (OVID)

- 1 mountain.mp. (949)
- 2 alpine.mp. (327)
- 3 climate therapy.mp. (0)
- 4 climatotherapy.mp. (0)
- 5 Davos.mp. (20)
- 6 Pio XII.mp. (0)

- 7 altitude.mp. (1291)
 8 or/1-7 (2440)
 9 asthma.mp. (4739)
 10 8 and 9 (14)

EMBASE (EMBASE.COM)

	Query	Resultaat
#6	'asthma'/exp AND ('altitude'/exp OR mountain:ab,ti OR alpine:ab,ti OR (climate:ab,ti AND therapy:ab,ti) OR climatotherapy:ab,ti OR davos:ab,ti OR (pio:ab,ti AND xii:ab,ti) OR altitude:ab,ti) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)	428
#5	'asthma'/exp AND ('altitude'/exp OR mountain:ab,ti OR alpine:ab,ti OR (climate:ab,ti AND therapy:ab,ti) OR climatotherapy:ab,ti OR davos:ab,ti OR (pio:ab,ti AND xii:ab,ti) OR altitude:ab,ti)	631
#4	'altitude'/exp OR mountain:ab,ti OR alpine:ab,ti OR (climate:ab,ti AND therapy:ab,ti) OR climatotherapy:ab,ti OR davos:ab,ti OR (pio:ab,ti AND xii:ab,ti) OR altitude:ab,ti	37049
#3	mountain:ab,ti OR alpine:ab,ti OR (climate:ab,ti AND therapy:ab,ti) OR climatotherapy:ab,ti OR davos:ab,ti OR (pio:ab,ti AND xii:ab,ti) OR altitude:ab,ti	32144
#2	'altitude'/exp	15345
#1	'asthma'/exp	181275

COCHRANE LIBRARY

- #1 MeSH descriptor: [Asthma] 1 tree(s) exploded
 #2 MeSH descriptor: [Altitude] this term only
 #3 mountain:ti,ab
 #4 alpine:ti,ab
 #5 (climate therapy):ti,ab
 #6 climatotherapy:ti,ab
 #7 Davos:ti,ab

#8 (Pio XII):ti,ab

#9 altitude:ti,ab

#10 #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9

#11 #1 and #10 (21)

NATIONAL GUIDELINE CLEARINGHOUSE

Basic search: asthma and (altitude or mountain or alpine or climat* or davos or pio): N=20

Guidelines by topic: Disease/Condition => Diseases => Respiratory Tract Diseases => Bronchial Diseases => Asthma: N=40

GUIDELINES INTERNATIONAL NETWORK

MeSH-term: 'Asthma'

Limits: guideline, published

Results: N=30

APPENDIX 2. LIJST MET GEËXCLUDEERDE STUDIES

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
Allegra L	Eur Respir J 1995 8(11):1842-6	High altitude exposure reduces bronchial responsiveness to hypo-osmolar aerosol in lowland asthmatics	Matig asymptomatisch astma , hoogte > 4000 m
Arblaster PG	Acta Allergologica 1966 21(1):25-44	Obstructive airways disease: immediate and late results of treatment in an alpine climate	Correcte uitkomsten worden niet voor of tijdens/na behandeling gemeten, en niet altijd apart weergegeven voor astma patiënten
Barreto M	J Asthma 2008 45(6):453-8	Variations in exhaled nitric oxide in children with asthma during a 1-week stay in a mountain village sanatorium	Hoogte 970 m
Bauer CP	Monatsschr. Kinderheilkd. 2011 159(7):627-633	Bronchial asthma: Rehabilitation in childhood and adolescence in Germany	Narrative review
Benedetti M	Respiration 1993 60(6):319-24	Preliminary study on the effect of broxaterol on bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children: influence of allergen exposure	RCT, maar verkeerde vergelijking; hoogte > 2500 m
Beurey A	Soins PEDIATR. Pueric 1998 Pediatrie, Puericulture.(183):19-20	The benefits of climate treatments	Narrative review
Bijl D	Neth J Med 1994 45(4):154-61	Pulmonary rehabilitation at moderate altitude: a 1-year follow-up	Geen aparte (kwantitatieve) resultaten voor astma
Boner A	Eur J Pediatr 1985 144(2):164-6	Biphasic (early and late) asthmatic responses to exercise in children with severe asthma, resident at high altitude	Verkeerde uitkomst (enkel exercise challenge test)
Brossard L	Rev Med Suisse 2009 5(226):2312-6	High altitude and preexisting lung diseases	Reizen in het hooggebergte
Carswell F	Clin Exp Allergy 1993 23(12):973-5	Asthma and altitude	Editorial
Caubet Y	REV. PEDIATR. 1990 26(4):193-195	Respiratory tract allergy to house dust mites in children. Elimination of mites in a high altitude treatment centres: Myth or reality?	Narrative review

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
Cauchois	Toulouse Medical 1963 64(797-802)	Place of the Altitude Cure in the Treatment of Asthma in Children	Narrative review
Chambers VV	Annals of Allergy 1962 20(666-8)	Effect of a simulated altitude change on asthma	Gesimuleerde hoogte
Charpin D	Eur Respir J 2012 40(6):1320-1	High altitude and asthma: beyond house dust mites	Editorial
Charpin J	Rev Fr Allergol 1972 12(2):105-13	The treatment of childhood asthma at Briançon and Font-Romeu. Study of patients arriving at high altitude by means of a standardized method with possibility of computer processing	Verkeerde uitkomsten
Christie PE	The European respiratory journal 1995 8(3):357-63	Effect of altitude on urinary leukotriene (LT) E ₄ excretion and airway responsiveness to histamine in children with atopic asthma	RCT, maar verkeerde vergelijking; alle patiënten hadden matig astma, en verbleven reeds 1 maand in Davos alvorens de studie startte
Cogo A	High Altitude Medicine & Biology 2004 5(4):435-44	Respiratory diseases and high altitude	Narrative review
Cogo A	Respiration 1997 64(6):444-9	Bronchial asthma and airway hyperresponsiveness at high altitude	Milde tot matige astma; hoogte > 5000 m
Davies RR	Acta Allergol 1969 24(6):377-95	Aerobiology and the relief of asthma in an alpine valley	Narrative review
De Martiis M	CLIN. TER. 1973 65(5):477-489	Mountain climate therapy of bronchial asthma	Italiaans
Dewelle A	Acta Tuberc Pneumol Belg 1966 57(1):25-7	The course of infantile asthma after a prolonged stay in the mountains	Verkeerde uitkomsten
Drzimalla K	Allergologie 1999 22(6):S29-S35	Long-term results after high-altitude climatotherapy in Davos - A follow-up study	Duits; verkeerde uitkomsten
Eberlein B	Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology 2009 19(2):159-61	Benefits of alpine mountain climate of Bavaria in patients with allergic diseases and chronic obstructive pulmonary disease: results from the AURA* study	Niet enkel astma patiënten; geen aparte rapportage
Eisner J	FYSIATR. REVMATOL. VESTN. 1989 67(5):266-270	Effect of the intensity of the load on the ratio of the minute ventilation and the carbon dioxide output per minute	Slovaaks

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
Enaud B	Presse Thermale et Climatique 1971 108(1):35-8	Climatotherapy of allergic diseases in France	Narrative review
Enaud-Bruley E	Clinique 1963 58(499-501	Conduct of Allergic Treatments in an Altitude Climate	Narrative review
Enaud-Bruley G	Archives Francaises de Pediatrie 1959 16(2):268-73	Asthma & climate of altitude	Narrative review
Enaud-Bruley G	Maroc Med 1969 49(523):248-53	Juvenile asthma and high altitude	Narrative review
Engst R	Rehabilitation (Stuttg) 2000 39(4):215-222	Results, impacts, and influence on immunity	Narrative review; niet over astma
Gourgoulialis KI	Arch Med Res 2001 32(5):429-31	The influence of altitude in bronchial asthma	Questionnaire
Halpern B	ANN. INST. HYDROL. CLIMATOL. 1975 45(114):43-56	International Conference on High Altitude Climate Therapy in Asthma. Font Romeu, 14-15 September 1974	Narrative review
Hartmann B	RESPIRATION 1974 31(1):7-20	Arterial blood gas tensions and airway obstruction in normal subjects and patients with obstructive lung disease before and during adaptation to altitude	Duits; verkeerde uitkomsten
Holler G	Acta Neuroveg (Wien) 1952 4(1):115-138	Inhalation, hormone and climatotherapy of bronchial asthma	Duits; narrative review
Huisman HK	J Asthma 2010 47(6):614-9	Asthma in patients climbing to high and extreme altitudes in the Tibetan Everest region	Trekking > 3000 m; milde astma
Huss-Marp J	J Allergy Clin Immunol 2007 120(2):471-2	Reduced exhaled nitric oxide values in children with asthma after inpatient rehabilitation at high altitude	Verkeerde uitkomst (enkel forced expiratory NO)
Juchet A	Rev Mal Respir 1999 16(2):235-40	Climate therapy for children with respiratory allergy	Narrative review
Karagiannidis C	Scand J Immunol 2006 63(4):304-10	High-altitude climate therapy reduces local airway inflammation and modulates lymphocyte activation	Verkeerde uitkomsten

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
Khamzamulin RO	Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebno? fizicheskoy kultury 1990 1):40-3	The effect of verapamil on external respiratory function in bronchial asthma patients during high-altitude speleotherapy	Russisch
Knight FI	Annals of Allergy 1961 19(678-81	The climatic treatment of bronchial asthma. Historical document. 1888	Narrative review
Le Roux P	Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin. 2005 45(1):33-36	Climatotherapy	Narrative review
Linha M	PRAVENT. REHABIL. 1996 8(2):53-58	Main results of a study of young patients at the 'Hochgebirgsklinik Davos Wolfgang'	Duits; verkeerde uitkomsten
Louie D	Can Respir J 2004 11(3):197-9	Physiological changes at altitude in nonasthmatic and asthmatic subjects	Milde astma; hoogte 3500-4100 m
Ma?kowski M	Pneumonologia i alergologia polska 1996 64(9-10):658-63	Effect of altitude on blood oxygenation during sleep in patients with bronchial asthma	Pools
Matsuda S	Int Arch Allergy Immunol 1995 107(1-3):402-5	Bronchial response of asthmatic patients in an atmosphere-changing chamber. 2. Effects of exercise at high altitude	Gesimuleerde hoogte
Matsui EC	Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013 13(4):417-25	Environmental control for asthma: recent evidence	Narrative review
Menger W	Chir. Prax. 2001 59(1):185-194	Climatotherapy. Basic principles and current significance	Duits; narrative review
Menz G	Expert Rev Respir Med 2007 1(2):219-25	Effect of sustained high altitude on asthma patients	Narrative review
Milanese M	J Allergy Clin Immunol 2004 114(3):505-11	Improved bronchodilator effect of deep inhalation after allergen avoidance in asthmatic children	Verkeerde uitkomst (PD30 voor methacholine)
Mirrakhimov M	The European respiratory journal 1993 6(4):536-40	Effects of acetazolamide on overnight oxygenation and acute mountain sickness in patients with asthma	Hoogteziekte
Moskvichev OK	Hum Physiol 1982 8(6):428-31	Regulation of the cardiac rhythm in children with bronchial asthma exposed to high-altitude	Gesimuleerde hoogte

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
		conditions in a pressure chamber	
Naveau P	Marseille Medical 1967 104(11):921-31	Importance of climatotherapy in chronic respiratory insufficiency	Narrative review
Neumann K	Travel Med. Infect. Dis. 2007 5(2 SPEC. ISS.):138-141	Children at altitude	Narrative review over reizen op hoogte
Peroni DG	Allergol Immunopathol (Madr) 2009 37(1):3-6	Bioimpedance monitoring of airway inflammation in asthmatic allergic children	Matig astma
Petermann F	Allergologie 2000 23(10):492-502	Effects of rehabilitation on children and adolescents with asthma and atopic dermatitis	Duits; ook patiënten met mild astma
Petermann F	Pediatr. Asthma Allergy Immunol. 2004 17(1):15-24	Effects of Allergen Avoidance at High Altitude on Children with Asthma or Atopic Dermatitis	Hoogte 1200 m
Petermann F	Pravent. Rehabil. 2001 13(1):25-35	Effects of rehabilitation on children and adolescents with asthma and atopic dermatitis	Duits; ook patiënten met mild astma
Piacentini GL	J Allergy Clin Immunol 2007 120(5):1226-7; author reply 1227-8	Exhaled nitric oxide in children with asthma at high altitude	Letter; geen beschrijving van studie
Pohanka V	Alergie 2007 9(4):287-291	The role and position of the climate in complex treatment of respiratory diseases	Slovaaks
Polosa R	Thorax 1997 52(5):494	Effect of altitude on children with asthma	Letter; geen beschrijving van studie
Pujevic S	Srp Arh Celok Lek 1956 84(10):1109-16	Value of high altitude climate in treatment of bronchial asthma	Slovaaks
Rijssenbeek-Nouwens LH	Clin Exp Allergy 2011 41(6):775-82	High-altitude treatment: a therapeutic option for patients with severe, refractory asthma?	Narrative review
Roget J	Bronches 1966 16(3):141-52	Asthma and altitude	Narrative review
Roget J	Journal de Medecine de Lyon 1960 41(91-7	Investigation of the action of high-altitude climatic therapy in infantile asthma	Hoogte 1050 m
Roget J	Pediatrie 1958 13(3):322-7	Altitude climate therapy in the treatment of asthma in children: results	Hoogte 1050 m
Roggla G	J Travel Med 2006 13(4):248; author reply 248-	The function of metered dose inhalers at moderate altitude	Niet over hooggebergte behandeling

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
	9		
Roldaan AC	Eur J Respir Dis 1982 63(2):140-50	Viral respiratory infections in asthmatic children staying in a mountain resort	Verkeerde uitkomsten
Rothe T	Pneumologie 1990 44(9):1110-1114	Controlled study of the effects of physical training on cardiopulmonary function and on lung function of asthmatic children	Duits; geen meting vóór hooggebergte behandeling
Schoene RB	Advances in Experimental Medicine & Biology 1999 474(47-56)	Lung disease at high altitude	Narrative review
Schuh A	Schweiz. Z. GanzheitsMed. 2009 21(2):96-104	A review	Duits: narrative review
Schultze- Werninghaus G	Chemical Immunology & Allergy 2006 91(16-29)	Should asthma management include sojourns at high altitude?	Narrative review
Simon D	Phys. Med. Rehabil. Kurortmed. 2001 11(3):104- 109	The effects of high altitude climate therapy	Duits; narrative review
Smith JM	Practitioner 1981 225(1361):1663-6	The use of high altitude treatment for childhood asthma	Verkeerde uitkomsten
Stokes S	Thorax 2008 63(10):936-7	Bronchial asthma on Mount Kilimanjaro is not a disadvantage	Trekking op 2700 en 4700 m
Swartling S	Nord Med 1962 68(1327- 1331)	Climate therapy and asthma in childhood. A follow-up study	Zweeds
Tromp SW	J Sports Med Phys Fitness 1967 7(4):214-5	Physiological effects, observed at the 1,500 m. altitude level, in subjects suffering from respiratory complaints	Gesimuleerde hoogte
Valletta EA	Allergy 1995 50(4):366-9	Peak expiratory flow variation and bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children during periods of antigen avoidance and reexposure	Milde tot matige astma
Valletta EA	J Asthma 1997 34(2):127- 31	FEF25-75 as a marker of airway obstruction in asthmatic children during reduced mite	Milde tot matige astma

Auteur	Referentie	Titel	Reden(en) voor exclusie
		exposure at high altitude	
van der Schoot TA	Lung 1990 168(495-501)	Pulmonary rehabilitation in an asthma clinic	Geen kwantitatieve resultaten voor astma apart
Veragut B	Rev Med Suisse Romande 1993 113(6):489-92	Allergic asthma and environment--effect of atmospheric pollution	Narrative review
Vervloet D	Presse Med 1994 23(37):1684-6	Asthma-allergy. Altitude: a study model	Narrative review
Vervloet D	Rev Fr Mal Respir 1979 7(1):19-27	Objective immunological and clinical data observed during an altitude cure at Briancon in asthmatic children allergic to house dust and dermatophagoides (author's transl)	Hoogte 1300 m; verkeerde uitkomsten
Vokal J	EUROREHAB 1994 1:25-52	Climatotherapy in Strbske Pleso and functional parameters of the lungs in patients with bronchial asthma	Slovak
Warner JO	Pediatr Allergy Immunol 2009 20(6):509	Asthma, allergen avoidance and residence at high altitude	Editorial
Wissler H	Helv Paediatr Acta 1951 6(3):235-44	Results of the alpine cure for bronchial asthma in children	Duits; narrative review
Zvetkova L	Z. PHYSIOTHER. 1990 42(3):185-191	Changes in the lung parameters of patients with bronchial asthma following sea climatotherapy in the seaside resort of Varna, Bulgaria	Duits; geen hooggebergte behandeling
	Respir Med 1993 87:1-70	New approaches in asthma and COPD. October 1992, Davos, Switzerland. Proceedings	Niet over hooggebergte behandeling

APPENDIX 3. LIJST MET GEËXCLUDEERDE RICHTLIJNEN

Organisatie	Jaar	Land	Titel	Reden(en) voor exclusie
American College of Chest Physicians & American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation	2007	VS	Pulmonary rehabilitation	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
Nederlands Huisartsen Genootschap	2007	Nederland	Astma bij volwassenen	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	2011	Duitsland	Rehabilitation bei Patienten mit Asthma bronchiale	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
British Occupational Health Research Foundation (BOHRF)	2010	VK	Occupational asthma: Prevention, identification & management: Systematic review & recommendations	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
Centre for Clinical Effectiveness	2004	Australië	Evidence-Based Practice Guideline for the Management of Asthma in Children	Vermelding van hooggebergte behandeling in de tekst, maar geen aanbeveling
Cincinnati Children's Hospital Medical Center	2010	VS	Management of acute exacerbation of ASTHMA in children	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
Canadian Network For Asthma Care & Canadian Thoracic Society	2003	Canada	Canadian Asthma Consensus Guidelines	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
Canadian Thoracic Society	2010	Canada	Canadian Thoracic Society Asthma Management Continuum – 2010 Consensus Summary for children six years of age and over, and adults	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
Domus Medica	2003	België	Astma bij volwassenen	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
Global Initiative for Asthma	2012	Internationaal	Pocket guide for asthma management and prevention	Geen vermelding van hooggebergte behandeling

Organisatie	Jaar	Land	Titel	Reden(en) voor exclusie
Global Initiative for Asthma	2008	Internationaal	Global strategy for asthma management and prevention in children 5 years and younger	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
Haute Autorité de Santé	2006	Frankrijk	Insuffisance respiratoire chronique grave secondaire à un asthme	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES)	2004	Frankrijk	Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)	2012	VS	Diagnosis and Management of Asthma	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapi (KNGF)	2005	Nederland	Astma bij kinderen	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
University of Michigan Health System	2010	VS	Asthma	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
National Asthma Council	2006	Australië	Asthma Managment Handbook	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
National Environmental Education Foundation	2005	VS	Environmental Management of Pediatric Asthma	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
Nederlands Huisartsen Genootschap	2006	Nederland	Astma bij kinderen	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
National Heart, Lung, and Blood Institute	2007	VS	Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
Paediatric Society of New Zealand	2005	Nieuw-Zeeland	Management of Asthma in Children aged 1-15 years	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
New Zealand Guidelines Group	2002	Nieuw-Zeeland	The diagnosis and treatment of adult asthma	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
Registered Nurses Association of Ontario	2004	Canada	Promoting Asthma Control in Children	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
British Thoracic Society (BTS) & Scottish Intercollegiate	2012	VK	British Guideline on the Management of Asthma	Vermelding van hooggebergte behandeling in de tekst, maar geen

Organisatie	Jaar	Land	Titel	Reden(en) voor exclusie
Guidelines Network (SIGN)				aanbeveling
Ministry of Health Singapore	2008	Singapore	Management of Asthma	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
Veterans Affairs / Department of Defense (VA/DoD)	2009	VS	Clinical Practice Guideline for the Management of Asthma in Children and Adults	Geen vermelding van hooggebergte behandeling
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)	2011	Nederland	Richtlijn Behandeling van astma bij kinderen	Gerichte update van de 2007 richtlijn; hoofdstuk over hooggebergte behandeling werd niet geüpdatet

APPENDIX 4. KWALITEITSBEOORDELINGEN

SYSTEMATISCHE REVIEWS

Author	1. Was an 'a priori' design provided?	2. Was there duplicate study selection and data extraction?	3. Was a comprehensive literature search performed?	4. Was the status of publication (i.e. grey literature) NOT used as an inclusion criterion?	5. Was a list of studies (included and excluded) provided?	6. Were the characteristics of the included studies provided?	7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?	8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?	9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?	10. Was the likelihood of publication bias assessed?	11. Was the conflict of interest stated?
Massimo T 2013	Y Clear RQ and in- and exclusion criteria	Y Two researchers (TM and BS) independently performed the literature research, quality assessment, and data extraction	Y Medline and Embase; references searched	N Joan: Language restriction + not searched for grey literature	N	Y	Y	Y	Y No meta-analysis because of heterogeneity: correct decision (although no clear quantitative approach for combining information)	N	N Not for the included studies

VERGELIJKENDE STUDIES

Grootendorst DC 2001

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	High risk	No randomization; unclear how patients were selected
Allocation concealment (selection bias)	High risk	Not reported, but unlikely: no RCT
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Impossible to blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Impossible to blind
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	3 patients in the control group could not be followed-up due to illness or exacerbations, and were not included in the analysis

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Some quantitative results not reported for control group
Other bias	Low risk	No statement of conflict of interests found; acknowledgement, among many others, to Astra Pharmaceuticals

Verkleij M 2013

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	High risk	No randomization; unclear on what grounds patients were admitted to the high altitude clinics
Allocation concealment (selection bias)	High risk	Not reported, but unlikely: no RCT
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Impossible to blind
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Impossible to blind
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	
Other bias	Unclear risk	Treatment length differed within clinics and between clinics No reporting on comparable treatment (medication, exercises, etc)

CASE SERIES

	Boner 1993		Adema 2009		Benckhuijsen 1996		Boner 1995		Boner 1985	
	Y/N	Comments	Y/N	Comments	Y/N	Comments	Y/N	Comments	Y/N	Comments
Is the study group defined in a clear way?	N	Unclear if severe asthma	Y		Y		Y	But, highly selected patients: PC20 < 10 mg/ml few days after arriving and 4 weeks later	Y	
Can selection bias sufficiently be excluded?	N	Not mentioned how patients were selected	N	Clear inclusion criteria, but unclear who selected and how many patients were eligible, but not included	N	Inclusion criteria are stated, but unclear who selected and how many patients were eligible, but not included	N	Clear inclusion criteria, but unclear who selected and how many patients were eligible, but not included	N	Inclusion criteria are stated, but unclear who selected and how many patients were eligible, but not included
Is the outcome clearly defined and is the method for assessment of the outcome adequate?	Y		Y		Y		Y		Y	
Is the follow-up sufficiently long?	N	Not for the evaluation of the treatment effect (between September and December)	Y	Until 6 months after the treatment	N	Only 1 month in total	N	18 weeks	Y	8 months
Can selective loss-to-follow-up sufficiently be excluded?	Y	No drop-out reported	N	Unclear why 1 patient was discharged early; 1 patient was not included in the 6-month analysis because of exacerbation	Y	No drop-out reported	N	Several withdrawals, of which 2 because of treatment failure	Y	
Are the most important confounders or prognostic factors identified and are they taken into account in the design of the study or in the analysis?	N	Not mentioned	N	Not mentioned	N	Not mentioned	N	Not mentioned (only the placebo group is of interest to our review)	N	Not mentioned
Are the results of the study valid and applicable?	N	High risk of bias	N	High risk of bias	N	High risk of bias	N	High risk of bias	N	High risk of bias

	Peroni 2002		Peroni 1994		Peroni 1995		Piacentini 1998		Piacentini 1993		Piacentini 1996	
	Y/N	Comments	Y/N	Comments	Y/N	Comments	Y/N	Comments	Y/N	Comments	Y/N	Comments
Is the study group defined in a clear way?	Y	Moderate to severe asthma, minimum medication required to achieve adequate control	Y	Moderate to severe asthma	Y	Moderate to severe asthma	N	Not in terms of disease severity: mix of patients	N	Unclear if severe asthma	N	Not in terms of disease severity: mix of patients
Can selection bias sufficiently be excluded?	N	Poor inclusion criteria; unclear who selected and how many patients were eligible, but not included	N	Poor inclusion criteria; unclear who selected and how many patients were eligible, but not included	N	Poor inclusion criteria; unclear who selected and how many patients were eligible, but not included	N	Inclusion criteria are stated, but unclear who selected and how many patients were eligible, but not included	N	Poor inclusion criteria; unclear who selected and how many patients were eligible, but not included	N	Poor inclusion criteria; unclear who selected and how many patients were eligible, but not included
Is the outcome clearly defined and is the method for assessment of the outcome adequate?	Y		Y		Y		Y		Y		Y	
Is the follow-up sufficiently long?	Y	9 months	Y	9 months	Y	12 months	N	3 months	N	3 months	N	3 months
Can selective loss-to-follow-up sufficiently be excluded?	Y		Y		Y	1 withdrawal not related to treatment	N	One patient dropped out because of respiratory infection	N	Discharged patients were not included in the analysis; reasons for discharge are not mentioned	Y	
Are the most important confounders or prognostic factors identified and are they taken into account in the design of the study or in the analysis?	N	Not mentioned	N	Not mentioned	N	Not mentioned	N	Not mentioned	N	Not mentioned	N	Not mentioned
Are the results of the study valid and applicable?	N	High risk of bias	N	High risk of bias	N	High risk of bias	N	High risk of bias	N	High risk of bias	N	High risk of bias

	Piacentini 1999		Rijssenbeek-Nouwens 2012		Simon 1994		Speelberg 1994		Straub 2004		van Velzen 1996	
	Y/N	Comments	Y/N	Comments	Y/N	Comments	Y/N	Comments	Y/N	Comments	Y/N	Comments
Is the study group defined in a clear way?	N	Unclear if severe asthma	Y		Y		Y		Y		N	Unclear if severe asthma
Can selection bias sufficiently be excluded?	N	Not mentioned how patients were selected	N	Clear inclusion criteria, but unclear who selected for referral to Davos	N	Inclusion criteria are stated, but unclear who selected and how many patients were eligible, but not included	N	Clear inclusion criteria, but unclear who selected for referral to Davos	N	Inclusion criteria are stated, but unclear who selected and how many patients were eligible, but not included	N	Poor inclusion criteria; unclear who selected and how many patients were eligible, but not included
Is the outcome clearly defined and is the method for assessment of the outcome adequate?	Y		Y		Y		Y		Y		Y	
Is the follow-up sufficiently long?	N	2 months	N	12 weeks	N	5 weeks	Y	1 year	N	4 weeks	N	1 month
Can selective loss-to-follow-up sufficiently be excluded?	Y	Not mentioned, but probably no drop-outs	Y		N	Two patients were excluded because of exacerbation	Y	Not mentioned, but probably no drop-outs	Y	Not mentioned, but probably no drop-outs	Y	
Are the most important confounders or prognostic factors identified and are they taken into account in the design of the study or in the analysis?	N	Not mentioned	N	Not mentioned	N	Not mentioned	N	Not mentioned	N	Not mentioned	N	Not mentioned
Are the results of the study valid and applicable?	N	High risk of bias	N	High risk of bias	N	High risk of bias	N	High risk of bias	N	High risk of bias	N	High risk of bias

RICHTLIJNEN

Richtlijn	Gestandaardiseerde domeinscore					
	Onderwerp & doel	Betrokkenheid van belanghebbenden	Methodologie	Helderheid en presentatie	Toepassing	Onafhankelijkheid van de opstellers
NVALT 2013	75.0%	36.1%	56.3%	75.0%	29.2%	62.5%

Richtlijn	Gestandaardiseerde domeinscore					
	Onderwerp & doel	Betrokkenheid van belanghebbenden	Methodologie	Helderheid en presentatie	Toepassing	Onafhankelijkheid van de opstellers
NVK 2007	22.2%	16.7%	10.4%	72.2%	20.8%	16.7%

APPENDIX 5. GRADE PROFIELEN

Quality assessment							No of patients		Effect	Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	High altitude asthma treatment	Control			
FEV1: comparative studies											
2	observational studies	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	109	43	See evidence tables	⊕000 VERY LOW	IMPORTANT
FEV1: case series											
12	observational studies ³	very serious ^{1,3}	serious ⁴	no serious indirectness	no serious imprecision	none	337	-	See evidence tables	⊕000 VERY LOW	IMPORTANT
PC20 histamine: comparative studies											
1	observational studies	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ⁵	none	10	8	See evidence tables	⊕000 VERY LOW	IMPORTANT
PC20 histamine: case series											

Quality assessment							No of patients		Effect	Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	High altitude asthma treatment	Control			
3	observational studies ³	very serious ³	serious ⁹	no serious indirectness	very serious ¹⁰	none	46	-	See evidence tables	⊕000 VERY LOW	IMPORTANT
PC20 AMP: comparative studies											
1	observational studies	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ⁵	none	10	8	See evidence tables	⊕000 VERY LOW	IMPORTANT
PC20 AMP: case series											
2	observational studies ³	very serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ⁸	none	29	-	See evidence tables	⊕000 VERY LOW	IMPORTANT
PC20 methacholine: case series											
8	observational studies ³	very serious ³	serious ⁶	no serious indirectness	serious ⁷	none	124	-	See evidence tables	⊕000 VERY LOW	IMPORTANT
PC20 Dpt: case series											
2	observational studies ³	very serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ¹¹	none	34	-	See evidence tables	⊕000 VERY LOW	IMPORTANT
Quality of life: comparative studies											
2	observational studies	very serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	109	43	See evidence	⊕000 VERY	IMPORTANT

Quality assessment							No of patients		Effect	Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	High altitude asthma treatment	Control			
									tables	LOW	
Quality of life: case series											
2	observational studies ³	very serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹²	none	150	-	See evidence tables	⊕000 VERY LOW	IMPORTANT
Medication use: case series											
5	observational studies ³	very serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹³	none	211	-	See evidence tables	⊕000 VERY LOW	IMPORTANT

¹ Selection bias; blinding impossible. Selective loss-to-follow-up in Grootendorst et al.

² Only 152 patients in total (continuous outcome).

³ Case series.

⁴ Two positive studies, 10 negative studies; heterogeneous populations.

⁵ No confidence intervals provided, but very small sample size (N=18).

⁶ Five positive studies, 3 negative studies. Heterogeneous populations and time points for outcome measurement.

⁷ Only 124 patients in total (continuous outcome).

⁸ Only 29 patients in total (continuous outcome).

⁹ 1 negative study, 1 positive study, 1 study without p-value.

¹⁰ Only 45 patients in total (continuous outcome).

¹¹ Only 34 patients in total (continuous outcome).

¹² Only 150 patients in total (continuous outcome).

¹³ Only 211 patients in total.

APPENDIX 6. EVIDENCE TABLES

SYSTEMATISCHE REVIEWS

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
Massimo T 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Design: SR • Source of funding: funding not reported; no Col declared • Databases: Medline, Embase • Languages: English, German • Search date: 1990 – 9/2012 • Study designs: RCTs, controlled trials, case series • Included studies: N=20 (516 patients) 	Patients with bronchial asthma of any severity <ul style="list-style-type: none"> • 19 studies included children and adults, 1 study included adults only • 16 studies did not indicate the grade of severity • 19 studies only included patients with allergic asthma, 1 study included patients with allergic and non-allergic asthma 	Climate therapy at altitudes between 1500 and 2500 meters: <ul style="list-style-type: none"> • 13 studies at Institute Pio XII, Misurina, Italy (altitude 1756m); 7 studies in Davos, Switzerland (altitude 1560-1600m) • Duration of sojourns: range 2 weeks – 12 months 	<u>FEV1</u> (14 studies) <ul style="list-style-type: none"> • 3 studies showed significant increase, no study showed significant decrease • Detailed results presented below in evidence tables <u>PC20</u> (13 studies) <ul style="list-style-type: none"> • 8 studies provoked with methacholine, 5 used histamine • 12 studies showed an increased PC20 • Detailed results presented below in evidence tables Medication use: not reported Quality of life: not reported	<ul style="list-style-type: none"> • Review of moderate quality according to Amstar • Quality assessment with Jadad scale • No meta-analysis because of clinical heterogeneity and paucity of control arms • Other reported outcomes: eosinophilic cationic protein, eosinophils, leucocytes and exhaled nitric oxide

Abbreviations: Col: conflict of interest; FEV1: forced expiratory volume in one second; PC20: provocative concentration causing a 20% decline in FEV1; RCT: randomized controlled trial; SR: systematic review

GECONTROLEERDE STUDIES

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
Verkleij M 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Design: prospective controlled trial • Source of funding: supported by an 	Children and adolescents with confirmed diagnosis of asthma, difficult to treat, allergic	Asthma treatment at Davos: <ul style="list-style-type: none"> • Netherlands Asthma Centre: N=51 	<u>FEV1</u> (% predicted) <ul style="list-style-type: none"> • No significant change of standardized baseline adjusted pre-to-post therapy change scores in 	<ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias because of selection bias, no allocation concealment and

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
	<p>unrestricted grant from the European Asthma and Allergy Centre Davos (EACD), Switzerland; no Col declared</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setting: Netherlands Asthma Centre and High Altitude Clinic, Davos, Switzerland; and, Asthma Centre Heideheuel, the Netherlands • Duration of study: inclusion 2008-2010; length of stay: 68 vs. 33 vs. 62 days (p<0.001) • Sample size: N=134 	<ul style="list-style-type: none"> • Mean age: 12.9y (range 7-18) • 52% females (according to online table S1: 48%) • No significant differences between groups 	<ul style="list-style-type: none"> • High Altitude Clinic: N=48 <p>vs.</p> <p>Asthma treatment at sea level in Asthma Centre Heideheuel: N=35</p>	<p>any group (SE):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Netherlands Asthma Centre Davos: 0.14 (1.4) ○ High Altitude Clinic Davos: -1.4 (1.5) ○ Asthma Centre Heideheuel: 1.7 (1.7) <ul style="list-style-type: none"> • Comparison between clinics: p=0.4 <p><u>PC20</u>: not reported</p> <p><u>Medication use</u>: not reported</p> <p><u>Quality of life</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • All domains improved significantly in all groups • Total: significantly more improved in Netherlands Asthma Centre than High Altitude Clinic <ul style="list-style-type: none"> ○ Netherlands Asthma Centre Davos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Start 4.8 (SD 1.1), end 6.1 (0.81), p<0.001 ▪ Standardized baseline adjusted pre-to-post therapy change score (SE): 0.26 (0.13) ○ High Altitude Clinic Davos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Start 5.3 (SD 1.4), end 5.7 (1.1), p=0.008 ▪ Standardized baseline adjusted pre-to-post therapy change score (SE): -0.2 (0.13) ○ Asthma Centre Heideheuel: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Start 5.1 (SD 1.1), end 5.8 (0.93), p=0.009 ▪ Standardized baseline adjusted pre-to-post therapy change score (SE): -0.15 (0.18) <p><u>Other</u>:</p>	<p>impossibility for blinding</p> <ul style="list-style-type: none"> • QoL: measured with Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
				<ul style="list-style-type: none"> • Asthma Control Test: <ul style="list-style-type: none"> ○ Improved significantly in the Netherlands Asthma Centre Davos and the Asthma Centre Heideheuvel ○ Improved significantly more in the Netherlands Asthma Centre Davos than in the other clinics • Exhaled NO: <ul style="list-style-type: none"> ○ Improved significantly in all groups ○ No significant difference between groups 	
Grootendorst DC 2001	<ul style="list-style-type: none"> • Design: prospective controlled trial • Source of funding: 'Stichting Astma Bestrijding', The Netherlands, Astra Pharmaceuticals, Switzerland and the Swedish Heart Lung Foundation, the Swedish Medical Research Council (9071; 13047; 12754) and the Swedish Foundation for Health Care and Allergy Research; Col not reported • Setting: Dutch Asthma Centre, Davos, Switzerland; home environment at sea level for control group • Duration of study: 16 weeks • Sample size: N=18 	<p>Non-smoking atopic adolescents (12-18y) with moderate to severe persistent asthma; groups matched for age, need for asthma medication, level of lung function and bronchial hyperresponsiveness to histamine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: 15y • 47% females • FEV1 (% predicted): 87.3 (control) vs. 85.4 (altitude treatment) • Inhaled corticosteroids (mean): 1060 vs. 1260 mg/day • Long-acting beta-agonists: 90% vs. 63% 	<p>Asthma treatment at Davos for 10 weeks (N=10)</p> <p>vs.</p> <p>Asthma treatment at sea level in home environment (N=8)</p>	<p>FEV1 (% predicted)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Significant improvement during altitude treatment: 93.8 at 4 weeks, 94.8 at 8 weeks, $p < 0.01$ • At 16 weeks no significant change from baseline in both groups: altitude treatment 92.6, control 92.5 • At 8 weeks: no significant differences between groups <p>PC20: histamine, AMP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altitude treatment: significant improvement at 8 weeks (AMP 3.3 doubling doses, $p < 0.02$; histamine 3.0 doubling doses, $p < 0.001$) and 16 weeks (except for AMP: 2.4 doubling doses, $p = 0.07$; histamine 2.5 doubling doses, $p < 0.05$) • Control group: no significant changes • Statistically significant difference between both groups at 8 weeks <p>Medication use: not reported (dosages of asthma medication were kept constant in all patients during 16 weeks)</p> <p>Quality of life:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias because of selection bias, no allocation concealment and impossibility for blinding • 3 patients in the control group were not included in the analysis due to illness or exacerbations of asthma at all time-points of measurements; 1 patients in the control group needed a 7-day course of prednisolone between inclusion and week 4 • 4 patients in the altitude group were lost to follow-up after week 10 • QoL: measured with Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
				<ul style="list-style-type: none"> Significant improvement in both groups: <ul style="list-style-type: none"> Dutch Asthma Centre Davos: start 5.0; at 8 weeks 6.6, $p<0.01$; at 16 weeks 6.5, $p<0.01$ Control group: start 4.8; at 8 weeks 5.2, $p<0.01$; at 16 weeks 5.9, NS At 8 weeks, significant better QoL in high altitude group: 6.6 vs. 5.2, $p<0.01$ <p>Other:</p> <ul style="list-style-type: none"> Eosinophilia: significant improvement at 8 weeks but not 16 weeks during high altitude treatment, no significant change in control group; at 8 weeks statistically significant difference between both groups Sputum eosinophils: no statistically significant difference between both groups 	

Abbreviations: AMP: adenosine monophosphate; Col: conflict of interest; FEV1: forced expiratory volume in one second; NO: nitric oxide; PC20: provocative concentration causing a 20% decline in FEV1; QoL: quality of life; SD: standard deviation; SE: standard error

CASE SERIES

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
Adema AY 2009	<ul style="list-style-type: none"> Design: prospective case series Source of funding: not reported Setting: Dutch Asthma Centre, Davos, Switzerland Duration of study: 6 months Sample size: N=13 	Children with allergic asthma aged 10-17y with no or bad control of symptoms (decreased exercise tolerance and/or nocturnal symptoms and/or short-acting β_2 -agonists at least twice per week despite optimal maintenance therapy; frequent exacerbations	Asthma treatment at Davos (altitude 1650m) for 10 weeks	<p><u>FEV1</u> (% predicted)</p> <ul style="list-style-type: none"> No significant improvement during high altitude treatment, but no quantitative data provided <p><u>PC20</u>: not reported</p> <p><u>Medication use</u>: not reported</p> <p><u>Quality of life</u>:</p>	<ul style="list-style-type: none"> High risk of bias because of selection bias, selective loss-to-follow-up and absence of risk adjustment One patients was discharged early; another patient was excluded from the analysis because of

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
		<p>treated with prednisone (at least twice per year); or hospitalization and increased truancy during winter months; no hospitalization during the past 2 weeks, no severe psychosocial problems</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: 13.3y • 46% females • FEV1 (% predicted): 89.5% 		<ul style="list-style-type: none"> • Significant improvement at 10 weeks for total QoL (6.7; p=0.001), symptoms domain (6.4; p=0.003) and activity domain (6.6; p=0.002) compared with week 0 (5.7, 5.5 and 4.2, respectively) • Significant improvement at 6 months for total QoL (6.3) and symptoms domain (5.9) compared with week 0 <p><u>Other:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Exhaled NO: decrease of 1.1 ppb during high altitude treatment (NS) • 6-minutes walking distance: mean increase of 59m at 10 weeks (p<0.05); significant increase at 6 months • Asthma Control Test: improvement from 1.63 at week 0 to 0.92 at week 10 (p<0.01); 1.21 at 6 months (NS) 	<p>asthma-related disease</p> <ul style="list-style-type: none"> • QoL: measured with Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire
Benckhuijsen J 1996	<ul style="list-style-type: none"> • Design: (prospective?) case series • Source of funding: not reported • Setting: Dutch Asthma Centre, Davos, Switzerland • Duration of study: 1 month; inclusion between 9/1993 and 3/1994 • Sample size: N=13 	<p>Children (7-18y) with moderate to severe allergic asthma (as defined by ATS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: 13.7y • 69% females • Inhaled corticosteroids (mean): 892 µg/day 	<p>Asthma treatment at Davos (altitude 1560m) for 1 month</p>	<p><u>FEV1</u> (% predicted)</p> <ul style="list-style-type: none"> • No significant difference between admission (97.6%) and at 1 month (101%) <p><u>PC20</u>: methacholine, AMP</p> <ul style="list-style-type: none"> • No significant difference in methacholine challenges between admission (0.40 mg/ml) and at 1 month (0.51 mg/ml) • AMP challenges: 4.87 mg/ml on admission vs. 21.63 mg/ml at 1 month, p=0.005 <p><u>Medication use</u>: not reported (no adjustments to medication necessary during first month)</p> <p><u>Quality of life</u>: not reported</p> <p><u>Other:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Exercise challenge test: significant difference in response (26.6% fall in FEV1 on admission vs. 20.9% at 1 	<ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias because of selection bias and absence of risk adjustment

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
Boner AL 1995	<ul style="list-style-type: none"> Design: RCT Source of funding: not reported Setting: Institutio Pio XII, Misurina, Italy Duration of study: 18 weeks; inclusion in 5/1991 Sample size: N=7 reported here 	<p>Children (6-14y) with allergic asthma, FEV1 > 75% predicted, methacholine PC20 < 10 mg/ml at baseline and after 4 weeks at high altitude; no significant disease other than asthma or related allergic disease; no respiratory infection during previous 4 weeks; no uncooperative behaviour; no treatment with oral, inhaled, or injectable corticosteroids during the previous 3 months; no treatment with sodium cromoglycate or nedocromil sodium within 48h of admission to the study</p> <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 10.4y 29% females 	<p>Asthma treatment at Institutio Pio XII (altitude 1756m) for 6 weeks</p>	<p>month, p=0.032)</p> <p><u>FEV1</u> (mean, % predicted)</p> <ul style="list-style-type: none"> Mean change week 18 vs. week 4: 5.7% Week 0: 92.9%; week 4: 94.6%; week 6: 95%; week 18: 100.3%; no p-values <p><u>PC20</u>: methacholine</p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference in mean number of dose steps required for provocation between week 4 (5.05) and week 6 (end of high altitude treatment; 5.46) or week 18 (4.60) <p><u>Medication use</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Between week 4 and 18: bronchodilator therapy used by 78% for a median of 8% of days One child required oral prednisone for 5 days No comparison with baseline <p><u>Quality of life</u>: not reported</p> <p><u>Other</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mean FVC, % predicted: week 0 108.3%, week 6 109.0%, week 18 120.4% (p<0.05); mean change week 18 vs. week 4: 10% VC, mean change week 18 vs. week 4: 10.7% FEF25-75, mean change week 18 vs. week 4: -1.1 Symptom control: no significant changes; when children returned to low altitude (week 6), night-time wheezing (p=0.02), night time cough (p=0.02) and daytime activity (p=0.04) significantly worsened Total IgE: no significant changes ECP: no significant changes 	<ul style="list-style-type: none"> Patients were randomized to budesonide (N=16) or placebo (N=14): only the results of the placebo group are reported here to avoid interference of budesonide treatment 6 patients subsequently withdrew (3 due to lack of efficacy, 1 due to error in taking medication, 2 unable to undergo final methacholine challenge) and 1 patient was excluded (non-allergic asthma) High risk of bias because of selection bias and absence of risk adjustment

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
Boner AL 1993	<ul style="list-style-type: none"> • Design: (prospective?) case series • Source of funding: not reported • Setting: Institutio Pio XII, Misurina, Italy • Duration of study: 12 months, in 1988 • Sample size: N=12 	<p>Children with allergic asthma as defined by ATS (severity not mentioned)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: 12.6y • 42% females 	<p>Asthma treatment at Institutio Pio XII (altitude 1756m) from 1/1988-6/1988 and from 9/1988 to 12/1988</p>	<p><u>FEV1</u>: not reported</p> <p><u>PC20</u>: histamine</p> <ul style="list-style-type: none"> • No significant change between September (5.54 mg/ml) and December (6.66 mg/ml) <p><u>Medication use</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No treatment required during stay at high altitude except occasional beta-2 agonists • No comparison with baseline <p><u>Quality of life</u>: not reported</p> <p><u>Other</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eosinophilia: no significant change (159 vs. 81) • ECP: significant decrease (64.95 vs. 9.77 µg/ml, p=0.001) • Total IgE: significant decrease (680.65 vs. 472.56 IU/ml, p<0.01) 	<ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias because of selection bias and absence of risk adjustment • Only comparison between low and high altitude treatment possible for September and December 1988 (i.e. 3 months)
Boner AL 1985	<ul style="list-style-type: none"> • Design: (prospective?) case series • Source of funding: not reported • Setting: Institutio Pio XII, Misurina, Italy • Duration of study: 8 months • Sample size: N=14 	<p>Children (8-14y) with moderately severe allergic asthma (unsatisfactory progress at home despite adequate treatment or because of poor compliance)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: 11.5y • 29% females • Maintenance treatment with alternative day oral prednisolone in 8/14 patients 	<p>Asthma treatment at Institutio Pio XII (altitude 1756m) for 8 months</p>	<p><u>FEV1</u>: (mean, % predicted)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Significant improvement up to 5 months (p<0.001) • Baseline: 65.4% • 2 months: 82.5% • 5 months: 114.7% • 8 months: 109.9% <p><u>PC20</u>: not reported</p> <p><u>Medication use</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cessation of need for oral steroids within 1 month • Month 8: 6 patients required no treatment (43%), 6 required occasional use of β2-agonists (43%), one used cromolyn sodium and one required regular cromolyn sodium plus intermittent sympathomimetic 	<ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias because of selection bias and absence of risk adjustment • Means of pulmonary function not provided in article

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
				bronchodilators <u>Quality of life:</u> not reported <u>Other:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Significant improvement of PEF and FEF25-75 up to 5 months ($p < 0.001$) • After 8 months: significant reduction of PEF compared to month 5 ($p < 0.001$) • Exercise-induced pulmonary function: significant reduction of non-specific bronchial reactivity at 8 months 	
Peroni DG 2002	<ul style="list-style-type: none"> • Design: (prospective?) case series • Source of funding: not reported • Setting: Institutio Pio XII, Misurina, Italy • Duration of study: 9 months • Sample size: N=18 	Children with moderate to severe allergic asthma (as defined by ATS), minimum medication to achieve adequate control <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: 10.7y • 6% females 	Asthma treatment at Institutio Pio XII (altitude 1756m) for 9 months (September – June), except for 2 weeks during Christmas holidays (sea level)	<u>FEV1:</u> (mean, % predicted) <ul style="list-style-type: none"> • September: 100.5% • December: 102.0% (NS compared to September) • January: 105.1% (NS compared to December) • June: 100.5% (NS compared to January) <u>PC20:</u> not reported <u>Medication use:</u> <ul style="list-style-type: none"> • All patients on regular anti-inflammatory drugs (inhaled corticosteroids) on admission (and re-admission in January), but withdrawn in December and June <u>Quality of life:</u> not reported <u>Other:</u> <ul style="list-style-type: none"> • RV: September 117.7%, December 96.5% ($p < 0.02$), January 126.2% ($p < 0.03$), June 91.1% ($p = 0.001$) • RV/TLC: September 107.8%, December 93.7% ($p = 0.003$), January 107.3% ($p = 0.002$), June 90.2% ($p = 0.002$) • FRC: September 100.2%, December 	<ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias because of selection bias and absence of risk adjustment

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
				<p>89.6% (p=0.016), January 99.8% (NS), June 89.3% (p=0.001)</p> <ul style="list-style-type: none"> • FEF25-75: September 81.5%, December 91.3% (NS), January 94.4% (NS), June 93.2% (NS) • VC: September 109.8%, December 108.5% (NS), January 117.3% (NS), June 107.6% (NS) • Exhaled NO: significant decrease from 21.3 ppb in September to 11.9 ppb in December (p=0.03); no further significant change 	
Peroni DG 1995	<ul style="list-style-type: none"> • Design: RCT • Source of funding: not reported • Setting: Istituto Pio XII, Misurina, Italy • Duration of study: 12 months • Sample size: N=11 reported here 	<p>Children (7-14y) with moderate to severe allergic asthma (as defined by ATS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: 10.8y • 17% females 	Asthma treatment at Istituto Pio XII (altitude 1756m) for 12 months	<p><u>FEV1</u>: (mean, % predicted)</p> <ul style="list-style-type: none"> • On entry 84.5%, after 6 months 87.9%, after 12 months 85.1%; NS <p><u>PC20</u>: histamine, Dpt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histamine: on entry 1.62 mg/ml, after 6 months 2.59 mg/ml, after 12 months 2.63 mg/ml; no p-value • Dpt: significant improvement between start and end, but no quantification <p><u>Medication use</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • At the end of the study, none of the subjects was receiving regular treatment • No patients received oral corticosteroids during study period <p><u>Quality of life</u>: not reported</p> <p><u>Other</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEFr: on entry 98.8%, after 6 months 103.7%, after 12 months 102.2% (NS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Patients were randomized to house-dust mite immunotherapy (N=12) or placebo (N=11); only the results of the placebo group are reported here to avoid interference of immunotherapy • 1 withdrawal not related to treatment • High risk of bias because of selection bias and absence of risk adjustment
Peroni DG 1994	<ul style="list-style-type: none"> • Design: (prospective?) case series • Source of funding: not reported • Setting: Istituto Pio XII, Misurina, Italy 	<p>Children with moderate to severe allergic asthma (as defined by ATS), regularly receiving anti-inflammatory drugs associated with regular use of bronchodilators</p>	Asthma treatment at Istituto Pio XII (altitude 1756m) for 9 months	<p><u>FEV1</u>: (mean, % predicted)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Second study: no change (no quantification) <p><u>PC20</u>: histamine, methacholine, Dpt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methacholine (first study): significant 	<ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias because of selection bias and absence of risk adjustment

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
	<ul style="list-style-type: none"> • Duration of study: 2 years • Sample size: N=45; two different populations admitted in consecutive years 	<ul style="list-style-type: none"> • Mean age: first group (N=22) 10.6y, second group (N=23) 10.8y 		<p>increase vs. baseline (124 µg/ml) after 9 months (589 µg/ml, p<0.001), but decreased again 3 months later (140 µg/ml, p=0.01)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histamine 1 day before Dpt challenge (second study): significant increase vs. start (128.8 µg/ml) after 6 months (380.0 µg/ml, p=0.03) and 9 months (275.4 µg/ml, p=0.03) • Dpt (second study): significant improvement vs. start (47.86 AUR/ml) after 6 months (95.49 AUR/ml, p<0.001) and 9 months (117.4 AUR/ml, p<0.001) <p><u>Medication use:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Within few weeks of admission, bronchial therapy was reduced to as-required; within 4-6 weeks anti-inflammatory drugs were withdrawn • No oral corticosteroids were needed during the first 9 months <p><u>Quality of life:</u> not reported</p> <p><u>Other:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Total IgE (first study): significant decrease between start (886 IU/ml) and 9 months (463 IU/ml, p<0.001), but significant increase 3 months later (N=14, 877 IU/ml, p<0.001) • Exercise test (first study): significant improvement of mean % decrease of PEF at 9 months, but significant worse 3 months later 	
Piacentini GL 1999	<ul style="list-style-type: none"> • Design: (prospective?) case series • Source of funding: not reported • Setting: Institutio Pio XII, Misurina, Italy • Duration of study: 2 	Children (8-13y) with allergic asthma (severity not mentioned), no respiratory infection in the month before the study	Asthma treatment at Institutio Pio XII (altitude 1756m) for 2 months	<p><u>FEV1:</u> not reported</p> <p><u>PC20:</u> methacholine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Significantly improved at 2 weeks (p<0.05) and 1 month (p<0.001), but not at 2 months; no quantification of results 	<ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias because of selection bias and absence of risk adjustment

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
	<p>months</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sample size: N=20 			<p><u>Medication use</u>: not reported</p> <p><u>Quality of life</u>: not reported</p> <p><u>Other</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urinary eosinophil protein X: significantly reduced at 2 months (no quantification) • Serum eosinophil protein X: no significant change 	
Piacentini GL 1998	<ul style="list-style-type: none"> • Design: (prospective?) case series • Source of funding: not reported • Setting: Institutio Pio XII, Misurina, Italy • Duration of study: 3 months and 3 weeks • Sample size: N=10 	<p>Children (8-13y) with allergic asthma, no respiratory infection for at least 2 months, no oral corticosteroids for at least 2 months before study</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: 11.8y • 20% females • Median severity score: 2.5 (range 1-4) • Mean FEV1 % predicted: 95.5% 	Asthma treatment at Institutio Pio XII (altitude 1756m) for 3 months	<p><u>FEV1</u>: not reported</p> <p><u>PC20</u>: methacholine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Significant increase in median value from start (2.75 mg/ml) to 3 months (3.25 mg/ml; p=0.038) • No significant change after re-exposure (5.25 mg/ml) <p><u>Medication use</u>: not reported</p> <p><u>Quality of life</u>: not reported</p> <p><u>Other</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sputum eosinophils (median %): significant increase from start (0%) to 3 months (1%; p<0.05) • Significant decrease in % CAM 5.2 positive epithelial cells at 3 months 	<ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias because of selection bias and absence of risk adjustment • One patient dropped out because of respiratory infection; 3 patients with less severe disease were discharged after 3 months and not re-admitted
Piacentini GL 1996	<ul style="list-style-type: none"> • Design: (prospective?) case series • Source of funding: not reported • Setting: Institutio Pio XII, Misurina, Italy • Duration of study: 3 months • Sample size: N=16 	<p>Children with allergic asthma, no respiratory tract infection for at least 1 month</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: 10.7y • 19% females • Median severity score: 3 	Asthma treatment at Institutio Pio XII (altitude 1756m) for 3 months	<p><u>FEV1</u>: not reported</p> <p><u>PC20</u>: methacholine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Significant increase in mean value from start (1.17 mg/ml) to 3 months (3.5 mg/ml; p=0.02) <p><u>Medication use</u>: not reported</p> <p><u>Quality of life</u>: not reported</p> <p><u>Other</u>:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias because of selection bias and absence of risk adjustment

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
Piacentini GL 1993	<ul style="list-style-type: none"> Design: (prospective?) case series Source of funding: not reported Setting: Institutio Pio XII, Misurina, Italy Duration of study: 95 days Sample size: N=20 	<p>Children with allergic asthma as defined by ATS (severity not mentioned)</p> <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 10.6y 25% females 	Asthma treatment at Institutio Pio XII (altitude 1756m) for 95 days	<ul style="list-style-type: none"> Sputum eosinophils (%): significant decrease from start (14.02%) to 3 months (2.08%; $p < 0.01$) <p><u>FEV1</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> No significant modification (but no quantitative results presented) <p><u>PC20</u>: methacholine</p> <ul style="list-style-type: none"> Significant increase from 3.28 mg/ml to 6.77 mg/ml at 40 days ($p < 0.005$) and 7.39 mg/ml at 80 days ($p < 0.005$) At 95 days: 7.14 mg/ml (NS vs. 80 days) <p><u>Medication use</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> No corticosteroids or antihistamines during study period <p><u>Quality of life</u>: not reported</p> <p><u>Other</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> No significant modification in FVC and FEF25-75 (but no quantitative results presented) Serum-specific IgE: significant increase after 40 and 80 days Spontaneous histamine release: no significant change at 40 and 80 days, significantly lower at 95 days Antigen-induced histamine release: significant increase at 40 and 80 days 	<ul style="list-style-type: none"> High risk of bias because of selection bias and absence of risk adjustment 4 children were discharged after 40 days and nine additional children after 80 days, and were excluded from the analysis from that time
Rijssenbeek-Nouwens LH 2012	<ul style="list-style-type: none"> Design: prospective case series Source of funding: support by the Netherlands-Davos Society; Col reported Setting: Dutch Asthma Centre, Davos, Switzerland Duration of study: 12 	<p>Adults with severe, refractory asthma (as defined by ATS); treated with high doses of inhaled corticosteroids or oral corticosteroids combined with long-acting bronchodilators for at least 1 year; non- or ex-smokers</p>	Asthma treatment at Davos (altitude 1600m) for 12 weeks	<p><u>FEV1</u>: (mean, % predicted)</p> <ul style="list-style-type: none"> Allergic: baseline 88.4%, at 12 weeks 94.2%, $p = 0.001$ Non-allergic: baseline 86.5%, at 12 weeks 92.8%, $p = 0.004$ <p><u>PC20</u>: not reported</p> <p><u>Medication use</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients on oral corticosteroids: 	<ul style="list-style-type: none"> High risk of bias because of selection bias and absence of risk adjustment Of 180 patients who were asked to participate, 4 refused (personal reasons) and 39 left Davos at an earlier time point

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
	<p>weeks; inclusion between 1/2008 and 1/2010</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sample size: N=137 	<ul style="list-style-type: none"> • Allergic: N=68; non-allergic: N=69 • Mean age: 41.5 vs. 48y • Females: 74% vs. 62% 		<p>significant improvement for allergic (baseline N=29 or 43%, at 12 weeks N=15 or 22%, $p<0.001$) and non-allergic patients (baseline N=41 or 59%, at 12 weeks N=26 or 38%, $p<0.001$)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Median oral corticosteroids dose: significant improvement for allergic (baseline 0 mg/day, at 12 weeks 0 mg/day, $p<0.001$) and non-allergic patients (baseline 5 mg/day, at 12 weeks 0 mg/day, $p<0.001$) • Median dose of inhaled corticosteroids: no significant improvement (1600 µg/day in both groups at baseline and 12 weeks) <p><u>Quality of life:</u> (mean of 32 items)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergic: baseline 4.0, at 12 weeks 5.6, $p<0.001$ • Non-allergic: baseline 3.8, at 12 weeks 5.3, $p<0.001$ <p><u>Other:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Asthma Control Test: significant improvement for allergic (baseline 3.0, at 12 weeks 1.6, $p<0.001$) and non-allergic patients (baseline 3.3, at 12 weeks 1.8, $p<0.001$) • Exhaled NO: significant improvement for allergic patients (baseline 27.6 ppb, at 12 weeks 18.4 ppb, $p<0.001$), but not for non-allergic patients (baseline 16 ppb, at 12 weeks 16 ppb, $p=0.058$) • 6-minutes walking distance: significant improvement for allergic (baseline 516m, at 12 weeks 636m, $p<0.001$) and non-allergic patients (baseline 430m, at 12 weeks 575m, $p<0.001$) • Total IgE: significant improvement in allergic (baseline 376 kU/l, at 12 weeks 245 kU/l, $p=0.003$) and non-allergic 	<ul style="list-style-type: none"> • QoL: measured with Asthma Quality of Life Questionnaire

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
				<p>patients (baseline 94 kU/l, at 12 weeks 58 kU/l, $p=0.039$)</p> <ul style="list-style-type: none"> Eosinophilia: significant improvement for allergic patients (baseline 235/μl, at 12 weeks 210/μl, $p=0.033$), but not for non-allergic patients (baseline and at 12 weeks 200/μl) SNOT-20 score: significant improvement in allergic (baseline 2.2, at 12 weeks 1.5, $p<0.001$) and non-allergic patients (baseline 2.2, at 12 weeks 1.6, $p<0.001$) 	
Simon HU 1994	<ul style="list-style-type: none"> Design: (prospective?) case series Source of funding: supported by grant from Saurer Foundation; Col not reported Setting: High Altitude Clinic, Davos, Switzerland Duration of study: 5 weeks Sample size: N=17 	<p>Children (8-15y) with unstable allergic asthma, no oral steroids or theophylline for at least 6 months, no acute asthmatic attack within the last month</p> <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 12.6y 57% females Mean FEV1 % predicted: 95.6% 	Asthma treatment at Davos (altitude 1600m) for 5 weeks	<p><u>FEV1</u>: (mean, % predicted)</p> <ul style="list-style-type: none"> Start: 95.1%; day 21: 98.3%; day 35: 104% (NS) <p><u>PC20</u>: not reported</p> <p><u>Medication use</u>: not reported</p> <p><u>Quality of life</u>: not reported</p> <p><u>Other</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> RV/TLC: significant improvement from start (185%) to week 5 (168%, $p<0.05$) PEF: significant improvement from start (96.6%) to week 5 (101%, $p<0.05$) FEF50: no significant change FEV1 (% predicted) after 8 minutes of exercise: significant improvement from start (83%) to week 5 (96.8%, $p<0.05$) Eosinophilia: significant decrease after 5 weeks (no quantitative data) 	<ul style="list-style-type: none"> High risk of bias because of selection bias and absence of risk adjustment Two exclusions because of infection-induced exacerbation
Speelberg B 1994 Speelberg B 1992 van der Schoot TA 1993	<ul style="list-style-type: none"> Design: (prospective?) case series Source of funding: Stichting Nederlands Astmacentrum Davos and Vereniging Nederland-Davos; Col not reported 	<p>Patients with bronchial asthma as defined by ATS (severity not provided); unstable pulmonary complaints despite optimal medical intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 54y 	Asthma treatment at Davos (altitude 1560m) for a mean of 103.5 days	<p><u>FEV1</u>: not reported</p> <p><u>PC20</u>: not reported</p> <p><u>Medication use</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral prednisolone: significant decline from admission (2.87 tablets of 5 mg per day) to 1 year after discharge (1.56 tablets; $p<0.001$) 	<ul style="list-style-type: none"> High risk of bias because of selection bias and absence of risk adjustment In Speelberg 1992, 34 patients are included, and slightly different results are reported; only

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
	<ul style="list-style-type: none"> Setting: Dutch Asthma Centre, Davos, Switzerland Duration of study: 1 year, 1989 Sample size: N=35 	<ul style="list-style-type: none"> 74% females FEV1 % predicted: 69% Allergic: N=25; non-allergic: N=10 		<p><u>Quality of life</u>: not reported separately for asthma</p> <p><u>Other</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Total symptom score: significant improvement 4 weeks, 6 months and 1 year after discharge (but no quantitative data) PEF before inhaled bronchodilator: significant changes after 4 weeks and 6 months but not 1 year after discharge PEF after inhaled bronchodilator: no significant changes after 4 weeks, 6 months and 1 year after discharge Maximal exercise capacity: 119 W on admission, 163 W at discharge ($p=0.0001$) 	the results of Speelberg 1994 and van der Schoot 1993 are reported here
Straub DA 2004	<ul style="list-style-type: none"> Design: (prospective?) case series Source of funding: one author supported by research grant from AstraZeneca Setting: Alpine Allergy Clinic, Davos, Switzerland Duration of study: 4 weeks Sample size: N=48 	<p>Children (4-14y) with allergic asthma on regular anti-asthma treatment; persistent asthmatic symptoms, no respiratory infections during the previous 4 weeks</p> <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 8.6y 48% females All children used daily inhaled corticosteroids Long-acting bronchodilators: 58% Antileukotrienes: 23% 	Asthma treatment at Davos (altitude 1570m) for 4 weeks	<p><u>FEV1</u>: (median, % predicted)</p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference before (104.5%) and after 4 weeks of treatment (105%; $p=0.2$) <p><u>PC20</u>: methacholine</p> <ul style="list-style-type: none"> Mean: 544.5 μg <p><u>Medication use</u>: not reported</p> <p><u>Quality of life</u>: not reported</p> <p><u>Other</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Symptom score (median): significant improvement from 5 at arrival to 3 after 4 weeks ($p=0.003$) Nitrites: significant decrease from 1.27 μm at arrival to 0.93 μm after 4 weeks ($p=0.008$) MEF50 (median): significant improvement from 67.5% at arrival to 90.5% after 4 weeks ($p<0.0005$) 	<ul style="list-style-type: none"> High risk of bias because of selection bias and absence of risk adjustment
van Velzen E 1996	<ul style="list-style-type: none"> Design: (prospective?) 	Children with allergic asthma as defined by	Asthma treatment at Davos (altitude	<u>FEV1</u> : (median, % predicted)	<ul style="list-style-type: none"> High risk of bias

Study ID	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention(s)	Results	Comments
	case series <ul style="list-style-type: none"> • Source of funding: not reported • Setting: Dutch Asthma Centre, Davos, Switzerland • Duration of study: 1 month; inclusion between 9/1993 and 3/1994 • Sample size: N=16 	ATS (severity not mentioned), receiving regular anti-inflammatory and bronchodilator drugs for many years; no exacerbations and viral infections during the first month <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: 14.6y • 63% females • FEV1 (% predicted): 94.2% • Inhaled corticosteroids (mean): 1389 µg/day 	1560m) for 1 month	<ul style="list-style-type: none"> • No significant improvement from 92.1% at baseline to 97.0% at 1 month <p><u>PC20</u>: methacholine, AMP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methacholine: no significant improvement of geometric mean from 0.48 mg/ml at baseline to 0.62 mg/ml at 1 month • AMP: significant decrease from 6.21 mg/ml at baseline to 25.78 mg/ml at 1 month (p=0.001) <p><u>Medication use</u>: not reported (medication was kept unchanged as before study)</p> <p><u>Quality of life</u>: not reported</p> <p><u>Other</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eosinophilia: significant reduction from 372.39/mm³ at baseline to 233.35/mm³ at 1 month (p<0.01) • Serum ECP: significant reduction from 15.24 µg/l at baseline to 8.97 µg/l at 1 month (p<0.05) • No significant change in total IgE 	because of selection bias and absence of risk adjustment

Abbreviations: AMP: adenosine monophosphate; ATS: American Thoracic Society; AUR: activity units by RAST; Col: conflict of interest; Dpt: Dermatophagoides pteronyssinus; ECP: eosinophil cationic protein; FEF25-75: forced expiratory flow between 25% and 75% of the vital capacity; FEV1: forced expiratory volume in one second; FRC: functional residual capacity; FVC: forced vital capacity; IgE: immunoglobulin E; MEF50%: maximal expiratory flow at 50%; NO: nitric oxide; NS: not significant; PC20: provocative concentration causing a 20% decline in FEV1; PEF: peak expiratory flow; ppb: parts per billion; QoL: quality of life; RCT: randomized controlled trial; RV: residual volume; TLC: total lung capacity; VC: vital capacity

10 REFERENTIES

1. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT). Richtlijn: Diagnostiek en behandeling van ernstig astma. 's-Hertogenbosch: NVALT; 2013.
2. Long Alliantie Nederland. Zorgstandaard Astma Kinderen & Jongeren. Amersfoort: 2012.
3. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008;32(3):545-54.
4. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):59-99.
5. Massimo T, Blank C, Strasser B, Schobersberger W. Does climate therapy at moderate altitudes improve pulmonary function in asthma patients? A systematic review. *Sleep Breathing*. 2013:1-12.
6. Boner AL, Comis A, Schiassi M, Venge P, Piacentini GL. Bronchial reactivity in asthmatic children at high and low altitude. Effect of budesonide. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;151(4):1194-200.
7. Peroni DG, Piacentini GL, Martinati LC, Warner JO, Boner AL. Double-blind trial of house-dust mite immunotherapy in asthmatic children resident at high altitude. *Allergy*. 1995;50(11):925-30.
8. Grootendorst DC, Dahlen SE, Van Den Bos JW, Duiverman EJ, Veselic-Charvat M, Vrijlandt EJ, et al. Benefits of high altitude allergen avoidance in atopic adolescents with moderate to severe asthma, over and above treatment with high dose inhaled steroids. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(3):400-8.
9. Verkleij M, van de Griendt E-J, Kaptein AA, van Essen-Zandvliet LEM, Duiverman EJ, Geenen R. The prospective association between behavioural problems and asthma outcome in young asthma patients. *Acta Paediatr*. 2013;102(5):504-9.
10. Adema AY, Verwey H, Klijn PHC, Boezen HM, Duiverman EJ. Effect of a short-term stay in a high altitude clinic. *Tijdschr. Kindergeneeskd*. 2009;77(1):30-6.
11. Benckhuijsen J, van den Bos JW, van Velzen E, de Bruijn R, Aalbers R. Differences in the effect of allergen avoidance on bronchial hyperresponsiveness as measured by methacholine, adenosine 5'-monophosphate, and exercise in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*. 1996;22(3):147-53.
12. Rijssenbeek-Nouwens LH, Fieten KB, Bron AO, Hashimoto S, Bel EH, Weersink EJ. High-altitude treatment in atopic and nonatopic patients with severe asthma. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1374-80.

13. Simon HU, Grotzer M, Nikolaizik WH, Blaser K, Schoni MH. High altitude climate therapy reduces peripheral blood T lymphocyte activation, eosinophilia, and bronchial obstruction in children with house-dust mite allergic asthma. *Pediatr Pulmonol.* 1994;17(5):304-11.
14. Speelberg B, Folgering HTM, Sterk PJ, Van Herwaarden CLA. Peak expiratory flow rate, symptom score, and medical use in patients with asthma or chronic airflow limitation before and 1 year after a stay in the alpine climate. *J. CARDIOPULM. REHABIL.* 1994;14(6):391-8.
15. Straub DA, Ehmann R, Hall GL, Moeller A, Hamacher J, Frey U, et al. Correlation of nitrites in breath condensates and lung function in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(1):20-5.
16. van Velzen E, van den Bos JW, Benckhuijsen JA, van Essel T, de Bruijn R, Aalbers R. Effect of allergen avoidance at high altitude on direct and indirect bronchial hyperresponsiveness and markers of inflammation in children with allergic asthma. *Thorax.* 1996;51(6):582-4.
17. Boner AL, Niero E, Antolini I, Valletta EA, Gaburro D. Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in asthmatic children with house dust mite allergy during prolonged stay in the Italian Alps (Misurina, 1756 m). *Ann Allergy.* 1985;54(1):42-5.
18. Boner AL, Peroni DG, Piacentini GL, Venge P. Influence of allergen avoidance at high altitude on serum markers of eosinophil activation in children with allergic asthma. *Clin Exp Allergy.* 1993;23(12):1021-6.
19. Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(6):1442-6.
20. Peroni DG, Piacentini GL, Costella S, Pietrobelli A, Bodini A, Loiacono A, et al. Mite avoidance can reduce air trapping and airway inflammation in allergic asthmatic children. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(6):850-5.
21. Piacentini GL, Martinati L, Fornari A, Comis A, Carcereri L, Boccagni P, et al. Antigen avoidance in a mountain environment: influence on basophil releasability in children with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92(5):644-50.
22. Piacentini GL, Martinati L, Mingoni S, Boner AL. Influence of allergen avoidance on the eosinophil phase of airway inflammation in children with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(5):1079-84.
23. Piacentini GL, Peterson C, Peroni DG, Bodini A, Boner AL. Allergen avoidance at high altitude and urinary eosinophil protein X. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(1):243-4.
24. Piacentini GL, Vicentini L, Mazzi P, Chilosi M, Martinati L, Boner AL. Mite-antigen avoidance can reduce bronchial epithelial shedding in allergic asthmatic children. *Clin Exp Allergy.* 1998;28(5):561-7.
25. Speelberg B, Folgering HT, Sterk PJ, van Herwaarden CL. Lung function of adult patients with bronchial asthma or chronic obstructive lung disease prior to and following a 3-month-stay in the Dutch Asthma Center in Davos. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1992;136(10):469-73.

26. van der Schoot TA, de Weerdt I, Kaptein AA, Dekker FW, Deenen TA, Speelberg B. Favorable effects of a stay in the Dutch Asthma Center Davos on medical consumption and quality of life in COPD patients. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1993;137(4):197-201.
27. Sectie Kinderlongziekten van de NVK. Astma bij kinderen. Hilversum: 2007.
28. Karagiannidis C, Hense G, Rueckert B, Mantel PY, Ichtors B, Blaser K, et al. High-altitude climate therapy reduces local airway inflammation and modulates lymphocyte activation. *Scand J Immunol.* 2006;63(4):304-10.
29. Sectie Kinderlongziekten van de NVK. Richtlijn Behandeling van astma bij kinderen. 4 controversiële vragen. Hilversum: 2011.
30. Center for Clinical Effectiveness. Evidence-Based Practice Guideline for the Management of Asthma in Children. Clayton, Australia: Center for Clinical Effectiveness; 2004.
31. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. Edinburgh: 2012.
32. Huss-Marp J, Kramer U, Eberlein B, Pfab F, Ring J, Behrendt H, et al. Reduced exhaled nitric oxide values in children with asthma after inpatient rehabilitation at high altitude. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(2):471-2.

2014141073

Bijlage 2 bij het standpunt Behandeling van (ernstig) astma in hooggebergte

- Indicatiecriteria kinderen

De NVK (sectie Kinderlongziekten, juni 2014) heeft de volgende indicatiecriteria geformuleerd voor klinische longrevalidatie in Heideheuvel en aanvullende criteria voor klinische longrevalidatie in Davos.

- Patiënt voldoet aan de definitie van problematisch ernstig astma met de volgende criteria:
 - a. leeftijd ≥ 6 jaar
 - b. ≥ 6 maanden behandeld volgens stap 4 consensus SKL astmabehandeling:
 - i. dagelijks ≥ 800 μg budesonide of equivalent (≥ 500 μg fluticason of ≥ 400 μg beclometason dipropionaat extra-fijn of ≥ 320 μg ciclesonide)
 - ii. en een langwerkende β_2 -agonist
 - iii. en (status na) (proef)behandeling met leukotriënenreceptorantagonist
 - c. onder de medicatie genoemd ad. b minimaal één van onderstaande criteria
 - i. verminderde inspanningstolerantie en/of nachtelijke symptomen en/of ≥ 2 keer per week gebruik van een kortwerkende β_2 -agonist
 - ii. frequente exacerbaties waarvoor prednison stootkuur (≥ 2 per jaar)
 - iii. exacerbatie(s) waarvoor IC-opname(s) in de voorgeschiedenis
 - iv. persisterende luchtwegobstructie (post-bronchodilatoir $\text{FEV}_1 < 80\%$)
 - d. therapietrouw is geoptimaliseerd
 - e. inhalatietechniek is gecontroleerd en geoptimaliseerd door arts en/of gespecialiseerd verpleegkundige
 - f. diagnose astma in het verleden bevestigd door een flow-volume curve (obstructieve stoornis met (partiële) reversibiliteit van de FEV_1 op β_2 -agonisten).
 - g. medicatie zoals hierboven genoemd kan ook tijdelijk zijn voorgeschreven.
 - h. patiënt heeft een persisterende slechte astmacontrole (ACT < 19)
 - i. blootstelling aan vermijdbare prikkels is geminimaliseerd; patiënt is een niet-roker of is ≥ 6 maanden ex-roker.
 - j. indien van toepassing is systeembehandeling toegepast om vermijdbare prikkels, en gedrag van gezinsleden dat het astma nadelig beïnvloedt, te minimaliseren
 - k. eventuele comorbiditeit is in kaart gebracht en maximaal behandeld
- Patiënt houdt een instabiel problematisch ernstig astma ondanks poliklinische multidisciplinaire behandeling onder leiding van een kinderlongarts* gedurende minimaal 6 maanden.

*een kinderlongarts is een gespecialiseerd kinderarts, die de 2,5 jarige vervolgopleiding Kinderlongziekten heeft gevolgd en als zodanig bij de NVK geregistreerd staat

Voor opname in het NAD: patiënt voldoet aan bovenstaande punten 1 en 2 **EN** :

- De patiënt houdt een instabiel ernstig astma dat waarschijnlijk wordt veroorzaakt door (een combinatie van) niet vermijdbare prikkels; allergene prikkels (zoals huisstofmijt en pollen) en niet allergene prikkels (zoals luchtverontreiniging, fijnstof e.d.)
- Verwijzing vindt plaats door een geregistreerd kinderlongarts.

- Invulling rol expertisecentra

Over de rol van expertisecentra heeft de NVK in haar checklist aangegeven dat de kinderlongartsen deze rol vervullen in Nederland. Er zijn 40 geregistreerde kinderlongartsen werkzaam in 15-20 ziekenhuizen verspreid over Nederland. Op dit moment behandelen zij de kinderen met moeilijk behandelbaar astma. Er wordt gewerkt aan formalisering van deze centra binnen de sectie Kinderlongziekten van de NVK. De verwachting is dat dit eind 2014 afgerond is.

2014141073

Bijlage 3 bij het standpunt Behandeling van (ernstig) astma in hooggebergte

• Indicatiecriteria volwassenen

De NVALT heeft de volgende indicatiecriteria geformuleerd voor hooggebergtebehandeling voor volwassenen.

Patiënt heeft een ernstig astma, waarbij onder gebruik van een hoge dosis ICS (>1000mcg fluticasone of equivalent) en LABA als onderhoudsmedicatie, sprake is van tenminste 2 van de 3 onderstaande criteria:

- Persisterende slechte astmacontrole (ACQ \geq 1,5 of C-ACT < 19)
- \geq 2 exacerbaties/jaar, waarvoor behandeling met systemische steroïden
- Noodzaak tot onderhoudsbehandeling met systemische steroïden \geq 6 mnd/jr

Daarbij is tevens aan de volgende voorwaarden voldaan:

- Inhalatietechniek is geoptimaliseerd
- Therapietrouw is geoptimaliseerd
- Blootstelling aan prikkels is geminimaliseerd
- Eventueel aanwezige comorbiditeit is maximaal behandeld
- Patiënt is niet-roker of \geq 6 maanden ex-roker
- Patiënt wordt gedurende tenminste 6 maanden behandeld door longarts en longverpleegkundige

De indicatiestelling wordt onderschreven door één van de namens de NVALT aangewezen studiereferentiecentra, t.w.(naam/ziekenhuis)

• Invulling rol referentiecentra

Door de NVALT is aangegeven dat er over referentiecentra voor ernstig astma nog discussie wordt gevoerd. Wel is er overeenstemming over de definitie voor een referentiecentrum en de bijbehorende criteria¹. Deze komt grotendeels overeen met de visie van de topklinische ziekenhuizen t.a.v. expertisecentra. De definitie en de criteria voor referentiecentra zijn ook opgenomen in de richtlijn diagnostiek en behandeling ernstig astma.

¹ *Definitie van een expertisecentrum ernstig astma**

Het betreft een derde-lijns functie met voor Nederland unieke kennis en/of vaardigheden wat betreft ernstig astma. Het centrum is regionaal bekend onder collega specialisten als hét centrum dat de meeste kennis, affiniteit en ervaring heeft op het gebied van ernstig astma en is toegankelijk voor patiënten van collega specialisten. Het trekt patiënten aan met moeilijk behandelbaar astma uit een gebied dat groter is dan het gangbare verzorgingsgebied voor het ziekenhuis. Daarnaast krijgt een expertisecentrum verwijzingen van astmapatiënten met bijzondere omstandigheden, complexe co-morbiditeit of patiënten, bij wie twijfel bestaat over de diagnose. De medische specialisten van het centrum participeren in wetenschappelijk onderzoek en dragen hun kennis uit via publicaties in peer-reviewed vaktijdschriften.

Reactie van de NVALT op het conceptrapport van het Zorginstituut Nederland over hooggebergtebehandeling voor volwassenen.

Auteur: Dr. EJM Weersink, longarts

Datum: 26-11-2014

In het navolgende wordt de reactie per pagina beschreven, de betreffende alinea is overgenomen.

Pagina 11

Cijfers zoals hiervoor vermeld over kinderen, ontvangen we tijdens de consultatie ook graag van de NVALT over volwassenen.

Onderstaand de gevraagde cijfers.

	Opnames volwassenen	Heropnames volwassenen binnen één jaar
2010	88	19
2011	87	18
2012	83	16
2013	66	13
2014 (tm okt)	50	10
	374	

Opnames volwassenen binnen de periode van 5 jaar (374)

269 volwassenen

191 volwassenen: 1 opname	191
58 volwassenen: 2 opnames	116
15 volwassenen: 3 opnames	45
3 volwassenen: 4 opnames	12
2 volwassenen: 5 opnames	10

	374

Pagina 15:

De link tussen deze conclusie en de uiteindelijke aanbeveling in de richtlijn dat hooggebergtebehandeling overwogen DIENT te worden bij patiënten met ernstig astma die ondanks optimale medicamenteuze behandeling onvoldoende astmacontrole houden, is niet onderbouwd.

Opmerking [EW1]: In de richtlijn hebben wij de literatuur samengevat voor de relevante astmagroep, nml ernstig astma, maar omdat zoals we concluderen er geen gecontroleerde gerandomiseerde studie is uitgevoerd, moeten wij volgens GRADE dit als niet conclusief beschouwen. Met de literatuur die er wel is en de expert opinion komen we dan tot een aanbeveling DIENT te worden overwogen en deze is derhalve wel onderbouwd.

Pagina 18:

Doel van de interventie bij volwassenen

Door de NVALT is aangegeven dat het doel van **de longrevalidatie en hooggebergtebehandeling** is:

- vermindering astmaklachten gemeten met de astma control questionnaire (ACQ), naar een ACQ < 1.5;
- geen of zo laag mogelijke beperkingen in de dagelijkse activiteiten, asthma quality of life questionnaire (AQLQ);
- geen of lage dosis systemische steroïden in onderhoud ter voorkoming van lange termijn bijwerkingen;
- verbeteren cardiopulmonale fitheid meetbaar met 6 minuten looptest (6 MWT), een verbetering van 50-70 meter is klinisch relevant.

Opmerking [EW2]: De longrevalidatie heeft hier geen toegevoegde waarde. Het gaat hier om hooggebergtebehandeling, derhalve longrevalidatie weglaten.

Pagina 18:

1.1

Nader onderzoek (in voorbereiding)

De NVK en NVALT werken in LAN-verband (Long Alliantie Nederland) aan een gezamenlijk onderzoeksvoorstel **om de effectiviteit van de behandeling van ernstig astma voor de geïdentificeerde subgroep robuuster aan te tonen**. De eerste opzet van het onderzoeksdesign komt op korte termijn beschikbaar.

Opmerking [EW3]: dit is niet correct: het bestuur van Merem heeft het voortouw hiervoor genomen en de beroepsverenigingen willen dit ondersteunen door inhoudelijke kennis en expertise in te brengen.

Voorstel voor vervanging van bovenstaande zin:

In LAN-verband (Long Alliantie Nederland) zal een onderzoeksvoorstel nader worden uitgewerkt. Het bestuur van Merem heeft hiertoe het initiatief en de beroepsverenigingen NVK en NVALT ondersteunen dit door inhoudelijke kennis en expertise in te brengen. Dit gezamenlijk onderzoeksvoorstel is om de effectiviteit van hooggebergtebehandeling bij ernstig astma voor de geïdentificeerde subgroep robuuster aan te tonen. De eerste opzet van het onderzoeksdesign komt op korte termijn beschikbaar.

Pagina 27

Bij deze subgroep is met de klinische behandeling op zeeniveau geen controle over het astma te verkrijgen en biedt zelfs systemische noodmedicatie, zoals langdurig gebruik van orale corticosteroïden, onvoldoende effect of geeft schadelijke bijwerkingen. *Velen hebben al een trainingsprogramma ondergaan met matig of geen effect of zijn niet in staat om te trainen op zeeniveau.*

Opmerking [EW4]: Klinisch hier niet toevoegen, dit duidt op behandeling in de kliniek. Ik zou dit vervangen willen zien voor **maximaal mogelijke**.
Ik zou de volgende zin hieraan willen toevoegen:
"Velen hebben al een trainingsprogramma ondergaan met matig of geen effect of zijn niet in staat om te trainen op zeeniveau".

Pagina 28

Dit betekent naar het oordeel van het Zorginstituut dat klinische behandeling op zeeniveau voor de subgroep in principe voorliggend is aan behandeling in het hooggebergte.

Opmerking [EW5]: Als we de vorige alinea op pag 27, zie hierboven lezen, dan is deze regel daar niet mee in overeenstemming. Ik zou deze vervangen willen zien door:
"Dit betekent naar het oordeel van het Zorginstituut dat wanneer maximaal ... [1]

Pagina 28:

Voor volwassenen kan de hooggebergtebehandeling alleen ten laste van de zorgverzekering plaatsvinden, wanneer klinische behandeling op zeeniveau onvoldoende succesvol is gebleken en geen sprake is van non-response bij eerdere behandeling in het hooggebergte. Mogelijk kan hierin op termijn verandering optreden, als uit onderzoek blijkt dat in het kader van stepped care de klinische behandeling op zeeniveau voor sommige patiënten geen meerwaarde heeft. Het is dan in ieder geval noodzakelijk dat de expertisecentra voor astmazorg voor volwassenen (zie bijlage 3) in Nederland zijn geïmplementeerd en dat de manier waarop stepped care specifiek wordt toegepast in de praktijk in een richtlijn is uitgewerkt.

Opmerking [EW6]: Vervang en door de maximaal mogelijke

Opmerking [EW7]: Dit is een nieuwe term, waarin in de voorgaande consultaties nooit over is gesproken. Wat wordt met deze term bedoeld, hoe zien jullie dat dit wordt ingepast in de ... [2]

Bijlage 3 bij het standpunt Behandeling van (ernstig) astma in hooggebergte

• Indicatiecriteria volwassenen

De NVALT heeft indicatiecriteria geformuleerd voor hooggebergtebehandeling voor volwassenen. Er is, in tegenstelling tot de checklist voor kinderen, geen onderscheid gemaakt in indicatiestelling voor longrevalidatie op zeeniveau en voor longrevalidatie in het hooggebergte. Wel wordt aangegeven dat velen al een trainingsprogramma hebben ondergaan op zeeniveau of niet in staat zijn te trainen op zeeniveau en dat in het hooggebergte het prednisonniveau verlaagd kan worden, wat op zeeniveau niet lukt. Hooggebergtebehandeling is specifiek bedoeld voor patiënten met ernstig astma.

Opmerking [EW8]: Hier geven jullie aan dat een richtlijn moet zijn uitgewerkt over stepped care in de praktijk. Zo'n opdracht kan niet zomaar in een eindrapport verschijnen ... [3]

Opmerking [EW9]: Deze twee zinnen zijn hier niet op zijn plaats en zouden hier verwijderd moeten worden.

Opmerking [EW10]: , die in Nederland de maximaal mogelijke behandeling van hun astma hebben gehad en nog steeds geen controle van hun astma hebben. Bovenstaande regel aan ... [4]

Pagina 29:

Begin 2018 zal het Zorginstituut een nieuwe beoordeling doen. Wij verwachten dat de uitkomsten van het nadere onderzoek dan beschikbaar zijn én dat de voorlopige resultaten van de studie van Rijssenbeek-Nouwens worden bevestigd in een publicatie.

Opmerking [EW11]: Hier wordt een inspanning opgelegd aan wie? Er zijn geen afspraken gemaakt wie (mede) verantwoordelijk is voor de financiering van dit onderzoek. In drie jaar € ... [5]

Krijgt invulling tijdens de consultatiefase.

Overgangsrecht?

Uitvoeringsaspecten?

Opmerking [EW12]: Betekent dit dat de nvalt opnieuw geconsulteerd zal worden?

Opmerking [EW13]: Wordt hierin ook vastgelegd hoe de verzekerde recht heeft op aanspraak van vergoeding van hooggebergtebehandeling, wordt er een eenduidige werkwijze afgesproken en wie bespreekt dit verder met de zorgverzekeraars

Opmerking [EW14]: Wordt hier o.a. bedoeld op de voorwaarden van de verzekeringspolis?
Tot mijn verbazing is er al 1 verzekeraar die de voorwaarden voor aanspraak op vergoeding voor hooggebergtebehandeling voor 2015 heeft vastgesteld, terwijl dit rapport nog niet openbaar is. Hoe moet hiermee worden omgegaan.

Pagina 3: [1] Opmerking [EW5] Els Weersink 09-13-1988 14:62:00

Als we de vorige alinea op pag 27, zie hierboven lezen, dan is deze regel daar niet mee in overeenstemming. Ik zou deze vervangen willen zien door:

“Dit betekent naar het oordeel van het Zorginstituut dat wanneer maximaal mogelijke behandeling op zeeniveau geen verdere controle geeft van de astmaklachten voor de subgroep dan is er een indicatie voor hooggebergtebehandeling”

Pagina 3: [2] Opmerking [EW7] Els Weersink 26-11-2014 10:31:00

Dit is een nieuwe term, waarin in de voorgaande consultaties nooit over is gesproken. Wat wordt met deze term bedoeld, hoe zien jullie dat dit wordt ingepast in de Nederlandse zorg voor astma.

Pagina 3: [3] Opmerking [EW8] Els Weersink 26-11-2014 10:33:00

Hier geven jullie aan dat een richtlijn moet zijn uitgewerkt over stepped care in de praktijk. Zo'n opdracht kan niet zomaar in een eindrapport verschijnen, zonder verdere uitleg, onderbouwing, commitment van de meewerkende partijen en financiën te hebben voor zo'n richtlijn.

Pagina 3: [4] Opmerking [EW10] Els Weersink 09-13-1988 14:58:00

, die in Nederland de maximaal mogelijke behandeling van hun astma hebben gehad en nog steeds geen controle van hun astma hebben.

Bovenstaande regel aan de laatste zin toevoegen.

Pagina 3: [5] Opmerking [EW11] Els Weersink 26-11-2014 10:51:00

Hier wordt een inspanning opgelegd aan wie? Er zijn geen afspraken gemaakt wie (mede) verantwoordelijk is voor de financiering van dit onderzoek. In drie jaar een groot onderzoek opzetten, waarvoor medewerking van vele partijen is een heel grote klus.



Memo

Aan Zorginstituut Nederland

Kopie aan -

Datum 25 november 2014
Van Menzis
Kenmerk Zorg/MSZ/AG/251114

Onderwerp Reactie Menzis op conceptadvies behandeling astma

Reactie Menzis op concept advies “Behandeling (ernstig) astma in het hooggebergte”.

Dit is een opvallend advies van het zorginstituut, daar er geen hard bewijs is dat de hooggebergte behandeling effectief is, al helemaal geen bewijs dat de hooggebergte behandeling effectiever is dan een gelijkwaardiger behandeling op zee niveau en het ZI concludeert dat er een onderzoek moet komen van de LAN (Long Alliantie Nederland), zodat over drie jaar er wel onderzoek beschikbaar is om de effectiviteit van de hooggebergte behandeling aan te tonen.

Dit lijkt op een voorwaardelijke financiering, echter zonder politieke instemming.

Uit het advies blijkt dat het aangevraagde ME-TA onderzoek oplevert, dat er geen literatuur is die een hooggebergte behandeling echt ondersteund of/en die bewijst dat deze behandeling beter is dan een identieke behandeling op zee niveau.

Uit het advies blijkt ook dat Nederland het enige land ter wereld is, waar de hooggebergte behandeling in de behandelings richtlijnen voor een ernstig astma staat.

Volgens onderstaande samenvatting komt het ZI tot de conclusie dat de hooggebergte behandeling wel een verstrekking is voor een selecte groep ernstig astma patiënten.

Samenvattend oordeel van het Zorginstituut

Het Zorginstituut is van oordeel dat voor de beroepsgroepen geïdentificeerde subgroep (mensen met ernstig (refractair) astma), het uitvoeren van gerandomiseerd onderzoek niet goed mogelijk is.

Wij hebben daarom voor de beoordeling van de effectiviteit van hooggebergtebehandeling bij deze subgroep, het observationele onderzoek (uit de META-analyse) beoordeeld op de aangegeven wenselijke korte termijn cruciale uitkomsten: medicatiegebruik en vooral prednison afhankelijkheid, astma controle (ACQ) en cardiopulmonale fitheid (6MWT), die beter dan de FEV en de PC20 de beoordeling van de effectiviteit van hooggebergtebehandeling voor de subgroep weergeven.

Er is bewijs van laag niveau voor significante (grote) klinisch relevante korte termijnuitkomsten voor astmacontrole, medicatiegebruik en cardiopulmonale fitheid. Daarbij is ook duidelijk beargumenteerd welke van de patiënten achteraf non-responders blijken te zijn. Er is daarmee beperkt vertrouwen in de schattingen van de effecten.

Het feit dat de wetenschappelijk verenigingen voor de subgroep hebben beargumenteerd waarom zij hooggebergtebehandeling als een effectieve behandelmethodede beschouwen, hetgeen zij door middel van aanvullend onderzoek in LAN-verband (Long Alliantie Nederland) robuuster willen onderbouwen, sterkt het vertrouwen dat dit nadere onderzoek de verwachte effecten, ook op langere termijn, zal laten zien op de relevante uitkomstmaten.

Het beperkte vertrouwen vindt ook steun in onderzoeken naar het veronderstelde werkingsmechanisme van hooggebergtebehandeling. De afwezigheid van allergenen, pollen, en andere niet-allergene prikkels zoals (fijnstof, uitlaatgassen) en de ijlere lucht die zorgen samen voor een directe reductie van de inflammatoire reactie ^{7,8, 9,10, 11, 12,13, 14, 15 en 16}.

Het Zorginstituut handhaaft op dit moment de hooggebergtebehandeling als te verzekeren prestatie. Wij verbinden hieraan wel de voorwaarde dat er nader onderzoek plaatsvindt. Dit onderzoek moet het nu beperkte vertrouwen in de korte termijn uitkomsten op de cruciale uitkomstmaten versterken en ook die effecten ook op de langere termijn aantonen.

In zijn vergadering van 13 oktober 2014 heeft de Wetenschappelijke Adviesraad zijn steun uitgesproken voor deze beoordeling van het passend bewijs en voor de conclusie die het Zorginstituut hieraan verbindt.

De essentie van de hooggebergte behandeling ligt besloten in deze alinea.

Het beperkte vertrouwen vindt ook steun in onderzoeken naar het veronderstelde werkingsmechanisme van hooggebergtebehandeling. De afwezigheid van allergenen, pollen, en andere niet-allergene prikkels zoals (fijnstof, uitlaatgassen) en de ijlere lucht die zorgen samen voor een directe reductie van de inflammatoire reactie ^{7,8, 9,10, 11, 12,13, 14, 15 en 16}.

In bovenstaande cursieve alinea suggereert men dat in het hooggebergte (in dit geval Davos) er geen allergenen en pollen zijn, en andere niet-allergene prikkels zoals (fijnstof, uitlaatgassen). Een ieder die ooit in Davos geweest is, weet dat dit **niet** het geval is. Er staan loof en naald bomen in Davos er groeit gras, er rijden auto's en men stookt houtkachels.

NB: het voorkomen van huisstofmijt heeft geen relatie met de hoogte van een locatie t.o.v. zee niveau, maar is afhankelijk van de vochtigheidsgraad en de temperatuur op en in de locatie (daarom het advies – koele slaapkamer en luchtvochtigheid in het huis omlaag brengen – bijlage 1).

Er is geen enkele ondersteuning in de door het ZI aangehaalde literatuur dat ijlere lucht zorgt voor een reductie van de inflammatoire reactie (of UV licht zoals aangehaald door de NVALT. Er is meer UV licht in het hooggebergte, echter de oppervlakte van de huid blootgesteld aan dit UV licht is zeker in de winter een stuk minder dan op zee niveau!).

In alle internationale richtlijnen voor de behandeling van astma staat ongeveer het volgende:

Advise patients who have asthma to reduce exposure to allergens and pollutants or irritants to which they are sensitive. (zie ook bijlage 1).

Geen pretje en nog niet zo gemakkelijk voor een patiënt dit allemaal op te volgen.

Er is literatuur die aan geeft dat de lucht in Davos schoner is (minder pollen, minder fijnstof) dan in bijvoorbeeld Basel. (Leuschner e.a. Grana 20:161-167,1981).

De mogelijke therapeutische werking van Davos zit hem niet in de ligging in het hooggebergte, maar zit hem in het fenomeen dat de lucht er 'schoner' is dan in Basel (of de randstad?).

Het gaat in de praktijk niet om een 'high altitude therapy', maar het gaat gewoon om een recht toe recht aan 'allergen avoidance therapy', welke een hoeksteen is in alle internationale richtlijnen voor de behandeling van astma.

Doordat patiënten voor langere tijd uit hun thuissituatie zijn indien opgenomen in Davos (iets wat niet gangbaar is bij een langdurige astma behandeling in Heideheuvel, Beatrixoord of Dekkerswald -> weekend verlof -> 'om het geleerde in de thuissituatie in de praktijk te brengen') is er in Davos een betere controle op het medicatie gebruik en op de 'allergen avoidance' (bezoek, slaapkamer, beddengoed verschoneren, huisdieren, actief en passief roken, voeding, bezoek aan winkels, restaurants, bioscoop etc. etc.).

Maar een meerwaarde boven een hypoallergene omgeving op zee niveau? Sec gesproken is dat nog helemaal niet zo moeilijk om te onderzoeken in een randomised trial. Maar zoals de NVALT aangeeft, mensen geven de voorkeur aan een opname in Davos (concept rapport paragraaf 7.2).



Als je kunt bewijzen dat een langer durende behandeling op zee niveau met een 'stringente allergen avoidance' even effectief is als een behandeling in (voor de gemiddelde Nederlander onbereikbare) Davos, heb je de patiënt aangetoond dat hij zijn lot meer in eigen hand kan nemen ipv "ik kan er ook niks aan doen".

Volgens het ZI pagina 12 van het concept rapport:

Geneeskundige zorg is één van de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw. Die zorg omvat onder meer zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden (artikel 2.4, eerste lid, Bzv). De astmabehandeling in het hooggebergte valt onder dit artikel.

De eerste zin van deze alinea is correct. Echter de tweede zin ontgaat ons. Buiten Nederland wordt deze hooggebergte behandeling nergens aangeboden via een ziektekosten verzekering of genoemd in een behandelingsrichtlijn van medisch specialisten voor astma. De conclusie van het ZI dat de astma behandeling in het hooggebergte onder dit artikel valt is niet logisch.

Het aanbieden van een hypoallergene omgeving in het hooggebergte is (internationaal) geen medisch specialistische zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden.

Samenvattend: een hypoallergene omgeving is effectief in de behandeling van astma. Wetenschappelijk is er geen enkele evidence dat een hypoallergene omgeving in het hooggebergte een meerwaarde heeft boven een hypoallergene omgeving op zee niveau.

Het aanbieden van een hypoallergene omgeving in het hooggebergte is geen medisch-specialistische zorg. Het is ook niet de stand van de wetenschap en de praktijk (internationaal).

Als zodanig valt een verblijf in Davos of een ander hooggebergte ook niet onder de Zvw.

Als de overheid wil dat een verblijf in Davos vergoed moet worden, dan zal men hier een artikel over op moeten nemen in wet en regelgeving. Ons advies zou zijn deze instelling te benoemen als een sanatorium/kuuroord en niet als een ziekenhuis voor medisch specialistische hulp, want op de keeper beschouwd gaat het niet om medisch-specialistische hulp.



FIGURE 9. HOW TO CONTROL THINGS THAT MAKE YOUR ASTHMA WORSE

You can help prevent asthma episodes by staying away from things that make your asthma worse. This guide suggests many ways to help you do this. You need to find out what makes your asthma worse.

Some things that make asthma worse for some people are not a problem for others. You do not need to do all of the things listed in this guide.

Look at the things listed below. Put a check next to the ones that you know make your asthma worse, particularly if you are allergic to these things. Then, decide with your doctor what steps you will take.

Start with the things in your bedroom that bother your asthma. Try something simple first.

Tobacco Smoke

If you smoke, ask your doctor for ways to help you quit. Ask family members to quit smoking, too. Do not allow smoking in your home, car or around you.

Be sure no one smokes at a child's daycare center or school.

Dust Mites

Many people who have asthma are allergic to dust mites. Dust mites are like tiny "bugs" you cannot see that live in cloth or carpet.

Things that will help the most:

Encase your mattress in a special dust-mite proof cover.*

Encase your pillow in a special dust-mite proof cover* or wash the pillow each week in hot water.

Water must be hotter than 130 °F to kill the mites. Cooler water used with detergent and bleach can also be effective.

Wash the sheets and blankets on your bed each week in hot water.

Other things that can help:

Reduce indoor humidity to or below 60 percent, ideally 30–50 percent. Dehumidifiers or central air conditioners can do this.

Try not to sleep or lie on cloth-covered cushions or furniture.

Remove carpets from your bedroom and those laid on concrete, if you can.

Keep stuffed toys out of the bed, or wash the toys weekly in hot water or in cooler water with detergent and bleach. Placing toys weekly in a dryer or freezer may help. Prolonged exposure to dry heat or freezing can kill mites but does not remove allergen.

Animal Dander

Some people are allergic to the flakes of skin or dried saliva from animals.

The best thing to do:

Keep pets with fur or hair out of your home.

If you can't keep the pet outdoors, then:

Keep the pet out of your bedroom, and keep the bedroom door closed.

Remove carpets and furniture covered with cloth from your home. If that is not possible, keep the pet out of the rooms where these are.

Cockroach

Many people with asthma are allergic to the dried droppings and remains of cockroaches.

Keep all food out of your bedroom.

Keep food and garbage in closed containers (Never leave food out).

Use poison baits, powders, gels, or paste (for example, boric acid). You can also use traps.

If a spray is used to kill roaches, stay out of the room until the odor goes away.

Vacuum Cleaning

Try to get someone else to vacuum for you once or twice a week, if you can. Stay out of rooms while they are being vacuumed and for a short while afterward.

If you vacuum, use a dust mask (from a hardware store), a central cleaner with the collecting bag outside the home, or a vacuum cleaner with a HEPA filter or a double-layered bag.*

Indoor Mold

Fix leaking faucets, pipes, or other sources of water.

Clean moldy surfaces.



Dehumidify basements if possible.

Pollen and Outdoor Mold

During your allergy season (when pollen or mold spore counts are high):

Try to keep your windows closed.

If possible, stay indoors with windows closed during the midday and afternoon, if you can. Pollen and some mold spore counts are highest at that time.

Ask your doctor whether you need to take or increase anti-inflammatory medicine before your allergy season starts.

Smoke, Strong Odors, and Sprays

If possible, do not use a wood-burning stove, kerosene heater, fireplace, unvented gas stove, or heater.

Try to stay away from strong odors and sprays, such as perfume, talcum powder, hair spray, paints, new carpet, or particle board.

Exercise or Sports

You should be able to be active without symptoms.

See your doctor if you have asthma symptoms when you are active—such as when you exercise, do sports, play, or work hard.

Ask your doctor about taking medicine before you exercise to prevent symptoms.

Warm up for a period before you exercise.

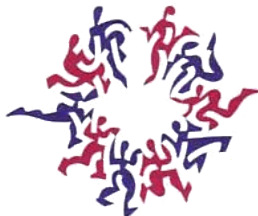
Check the air quality index and try not to work or play hard outside when the air pollution or pollen levels (if you are allergic to the pollen) are high.

Other Things That Can Make Asthma Worse

Sulfites in foods: Do not drink beer or wine or eat shrimp, dried fruit, or processed potatoes if they cause asthma symptoms.

Cold air: Cover your nose and mouth with a scarf on cold or windy days.

Other medicines: Tell your doctor about all the medicines you may take. Include cold medicines, aspirin, and even eye drops.



Zorginstituut Nederland
Programma Zorg Dichtbij, Sector Zorg
t.a.v. de heer J. de Wit
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Sparrenheuvel 16
Postbus 520
3700 AM ZEIST
Telefoon (030) 698 89 11
Telefax (030) 698 83 33
E-mail info@zn.nl

Contactpersoon G.H. Mellema
Doorkiesnummer (030) 698 85 70
Ons kenmerk B-14-3261-gmel1
Uw kenmerk -
Datum 24 november 2014
Onderwerp Reactie conceptrapport Behandeling (ernstig) astma in het hooggebergte

Geachte heer De Wit,

Het doet ons genoegen dat u het rapport betreffende de Behandeling van (ernstig) astma in het hooggebergte in concept gereed hebt. Wij zijn blij met de duidelijkheid die u schept met de uitspraak dat de hooggebergtebehandeling voor de groep 'overige mensen met astma' hiermee niet (langer) behoort tot de te verzekeren prestatie geneeskundig zorg als bedoeld in artikel 2.4 van het Bzv.

De hooggebergtebehandeling van de door de beroepsgroepen benoemde subgroepen (kinderen en volwassenen met ernstig (refractair) astma) wordt door het Zorginstituut op dit moment als te verzekeren prestatie gehandhaafd. Het Zorginstituut verbindt hieraan de voorwaarde dat er nader onderzoek moet plaatsvinden. Dat verbaast ons, aangezien u reeds een onafhankelijke onderzoeksgroep (ME-TA) de opdracht heeft gegeven om dit te onderzoeken. Hun conclusies laten aan duidelijkheid niets te wensen over, namelijk dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is dat hooggebergte behandeling van ernstig astma effectief is. Daarbij wordt door ME-TA bij hun eindconclusies aangaande het ontbreken van wetenschappelijk bewijs, niet het onderscheid gemaakt dat u maakt (kinderen en volwassenen met ernstig (refractair) astma versus 'overige mensen met astma').

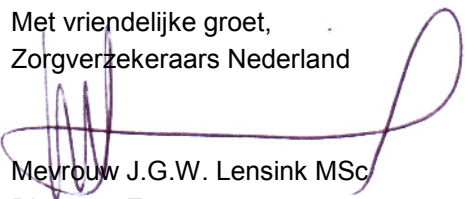
Indien er keuzes gemaakt moeten worden in de zorg kan men zich afvragen of met de huidige kennis en ervaring er überhaupt nog plaats is voor hooggebergtebehandeling in zijn algemeenheid, dus ook voor de door de beroepsgroepen benoemde subgroepen (kinderen en volwassenen met ernstig (refractair) astma). Hooggebergtebehandeling

voldoet niet aan de eisen van “stand van wetenschap en praktijk” en is niet doelmatig (in de zin van een beperkt klinisch effect in tijd en in relatie tot de hoge kosten). Er zijn inmiddels nieuwe behandelingsmogelijkheden voor astma en multidisciplinaire long-revalidatie op meerdere plaatsen in Nederland mogelijk.

Het lijkt ons dan ook goed om de conclusie te trekken en hooggebergtebehandeling in zijn algemeenheid niet meer te beschouwen als een te verzekeren prestatie.

Indien het Zorginstituut anders van mening blijft, zou overwogen kunnen worden dat er - conform de regelgeving betreffende de voorwaardelijke toelating - uitsluitend vergoeding mogelijk is in het kader van een door ZonMW begeleid onderzoek. Daarbij dienen de criteria conform uw bijlage 2 en 3 overigens aangevuld te worden met het expliciteren dat het onderzoek alleen patiënten betreft die lijden aan ernstig refractair allergisch astma en waarbij er sprake is van minimaal 2 klinische opnames in Nederland in het afgelopen jaar, zonder dat deze opnames hebben geleid tot een verbetering van de gezondheidstoestand van betrokkene. De beperking tot ernstig refractair allergisch astma vloeit voort uit uw eigen onderzoeksopdracht aan ME-TA en de door ME-TA gevonden onderzoeksresultaten. Het geeft bovendien meer duidelijkheid aan het veld dan het begrip ernstig (refractair) astma en kan daarmee discussies in de toekomst voorkomen.

Met vriendelijke groet,
Zorgverzekeraars Nederland



Mevrouw J.G.W. Lensink MSc
Directeur Zorg

Zorginstituut Nederland
T.a.v. de heer J.C.de Wit
jwit@zinl.nl

Geachte heer de Wit,

Hartelijk dank voor uw concept rapport 'Behandeling (ernstig) astma in het hooggebergte'.
Graag maken wij, de Vereniging Nederland Davos (VND), van de gelegenheid gebruik hierop te reageren.

- Allereerst verbaast het ons ten zeerste te lezen dat de Vereniging Nederland Davos genoemd wordt als geconsulteerde partij. (blz. 33) Na herhaaldelijke verzoeken onzerzijds aan u moeten we constateren dat wij niet in de gelegenheid gesteld zijn onze visie omtrent hooggebergte behandeling kenbaar te maken. Tenslotte behartigt onze vereniging de belangen van deze groep ernstige astma patiënten. Wij betreuren dit ten zeerste. Op pagina 18 benoemt u dat de beroepsgroepen wijzen op de patiënten enquête door de VND uitgevoerd. Graag zou de VND alsnog in de gelegenheid gesteld willen worden om onder andere deze enquête nader toe te lichten.
- De VND zou graag een onvoorwaardelijke machtiging verleend door de zorgverzekeraars zien na verwijzing door een longarts en kinderarts na het doorlopen van de indicatiecriteria zoals genoemd in bijlage 2 en 3. Mede gezien het feit dat de onderzoeksperiode van 3 jaar erg kort is en het van groot belang is dat er voldoende patiënten in het onderzoek door u genoemd geïnccludeerd kunnen worden.
- De VND pleit dan ook voor een langere onderzoeksperiode.
- Uit hoofde van mijn eigen professie heb ik met enige scepsis de samenvatting gelezen van bureau ME-TA waarbij criteria gebruikt zijn die mijn inziens achterhaald zijn. Naar ik begrijp zal ook de NVALT hier nader op ingaan.

Graag zien wij uw reactie zo spoedig mogelijk tegemoet,

Drs. WSG van Dijk-Hoen, secretaris Vereniging Nederland Davos



Vereniging Nederland Davos

Zorginstituut Nederland
T.a.v. de heer J. de Wit
Postbus 320
110 AH Diemen
JWit@zinl.nl

Longfonds
(voorheen Astma Fonds)
Postbus 627
3800 AP Amersfoort
t (033) 43 41 212
info@longfonds.nl
longfonds.nl

IBAN/Rekeningnr. NL95 INGB 0000 0550 55
K.v.K. Gooi en Eemland nr. 40506839

Betreft: reactie conceptrapport 'Behandeling van
(ernstig) astma in het hooggebergte'
Amersfoort, 1 december 2014

Geachte heer de Wit,

Hartelijk dank voor het toesturen van het conceptrapport 'Behandeling van (ernstig) astma in het hooggebergte'.

Ondergetekenden zijn vanuit de Longalliantie Nederland betrokken bij de voorbesprekingen met uw organisatie over dit onderwerp. Wij zijn verheugd over het feit, dat het besluit voorligt om de komende jaren een kwalitatief onderzoek naar het effect van behandeling in het hooggebergte te doen.

Graag reageren Vereniging Nederland Davos (VND) en Longfonds hierbij op het conceptrapport, naast de eerste reactie die de VND u hierop al op 25 november jl. stuurde.

Als patiëntenorganisaties benadrukken wij – zoals ook gesteld in de mail van 25 november - dat het voor patiënten die deze zorg nodig hebben van het grootste belang is dat zij onvoorwaardelijk door hun longarts of kinderarts kunnen worden doorverwezen voor een behandeling in het hooggebergte, na het doorlopen van de indicatiecriteria zoals genoemd in bijlage 2 en 3 van uw rapport.

Bijkomend belang van deze doorverwijzing is, dat dit bevorderlijk is voor het kunnen includeren van voldoende patiënten in het komende onderzoek naar behandeling in het hooggebergte.

Daarnaast zijn wij van mening, dat 3 jaar voor het onderzoek vrij kort is. Een langere onderzoeksperiode, van tenminste 4 jaar, zal duidelijkere uitkomsten opleveren en daarmee een betere basis vormen voor een gegronde besluitvorming.

Bijgaand sturen wij u de uitslagen van de enquête 'Verzeker je van lucht in Davos', uitgezet via de mail, Facebook en Twitter vanuit de VND. In mei had de VND 1160 leden waarvan 413 leden de enquête volledig hebben ingevuld – hetgeen met bijna 30% een zeer hoge respons mag worden genoemd. Zoals u weet vertegenwoordigt de VND deze groep patiënten met ernstig en/of moeilijk behandelbaar astma. In het Excel bestand vindt



Vereniging Nederland Davos

u de resultaten direct voortgekomen uit deze enquête, waarbij de persoonsgegevens zoveel mogelijk geanonimiseerd zijn (bijlage 1 bij deze brief).

De visie van de patiëntenverenigingen is dat patiënten met ernstig en/of moeilijk behandelbaar astma brede toegang moeten hebben tot effectieve behandeling in het hooggebergte.

Dr.N.H.Chavannes, MD,PhD, heeft een samenvatting van de resultaten gemaakt waarin hij concludeert dat de ervaringen van deze geselecteerde groep zeer eensluidend wijzen op een positieve invloed van de interventie, waarbij de suggestie ontstaat dat er mogelijk een periode van meer stabiele ziekte optreedt na afloop van opname in Davos (bijlage 2 bij deze brief).

Deze conclusie sterkt ons in de overtuiging, dat het van groot belang is patient-reported outcomes in het onderzoek mee te nemen, naast klinische uitkomsten. Wij bevelen daarom de onderzoekers aan om, middels een focusgroep van longpatiënten uit de doelgroep, bij de onderzoeksopzet relevante uitkomstmaten voor patiënten op te stellen.

In de bijlage ontvangt u de PowerPointpresentatie zoals gepresenteerd op de ledendag van de VND op 21 juni jl.(bijlage 3).

Rest ons nog u te wijzen op de vele persoonlijke reacties die aan het einde van de enquête mogelijk was te geven, waaruit wij deze graag even uitlichten: *'Een opname in Davos kan zorgen dat overleven weer leven wordt.'* (bijlage 4).

Bovenstaande had de VND graag in een persoonlijk gesprek willen belichten en indien gewenst alsnog nader toelichten.

Met vriendelijke groet,
Longfonds

Vereniging Nederland Davos

mevrouw H.H. Witte

Mevrouw drs. W.S.G. van Dijk-Hoen

directeur Longfonds patiëntenvereniging
(voorheen Astma Fonds)

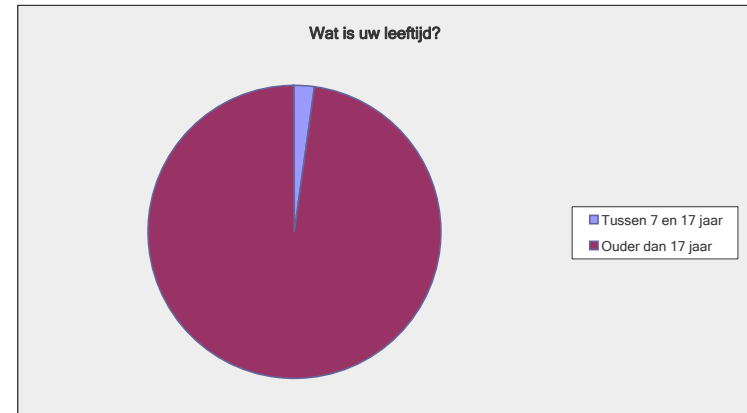
secretaris Vereniging Nederland
Davos

Bijlagen:

1. Uitkomsten enquête onder leden Vereniging Nederland Davos
2. Samenvatting resultaten enquête door dr. N.H. Chavannes, MD, PhD
3. Presentatie tijdens ledendag Vereniging Nederland Davos
4. Persoonlijke reacties van leden bij enquête

Verzeker je van lucht in Davos

Wat is uw leeftijd?		
Answer Options	Response Percent	Response Count
Tussen 7 en 17 jaar	2,2%	7
Ouder dan 17 jaar	97,8%	316
<i>answered question</i>		323
<i>skipped question</i>		0



Verzeker je van lucht in Davos

Bent u of uw kind een of meerdere keren in Davos opgenomen geweest?		
Answer Options	Response Percent	Response Count
Ja	84,2%	272
Nee	15,8%	51
<i>answered question</i>		323
<i>skipped question</i>		0



Verzeker je van lucht in Davos

Vul hier uw emailadres in.

Answer Options	Response Count
	35
<i>answered question</i>	35
<i>skipped question</i>	288

Verzeker je van lucht in Davos

Eventuele vragen, suggesties of opmerkingen? Vul ze hieronder in.

Answer Options	Response Count
	19
<i>answered question</i>	19
<i>skipped question</i>	304

Number	Response Date	Response Text	Categorie s
1	mei 17, 2014 7:02 PM	Ik ben 2x in Davos geweest als tourist, 1x 1 dag en 1x 5 dagen. Ik voelde me daar een stuk beter	
2	mei 15, 2014 6:55 PM	als kinderlongverpleegkundige krijg ik veel informatie/kennis via het NAD. ga vooral zo door. voor	
3	mei 15, 2014 11:38 AM	jammer dat wij de lijst niet mogen invullen, we hadden u graag laten weten hoe slecht het mijn do	
4	mei 14, 2014 9:27 PM	Ik heb gewerkt bij deze groep! En heb nog steeds goed contact!!	
5	mei 14, 2014 6:48 PM	Ik heb wel 21 jaar voor het NAD gewerkt met een kleine 100 werkbezoeken! Ik zou dus heel info/e	
6	mei 14, 2014 6:00 PM	Ik ben in 1965 als 16 jarige 1 jaar in Davos opgenomen geweest.	
7	mei 14, 2014 2:40 PM	als kinderarts ben ik ook lid van de vereniging en ik draag jullie een warm hart toe. Voor mij hoeft	
8	mei 14, 2014 9:17 AM	wat een vreemde vraag ! er word gevraagd of je een of meerdere keren bent opgenomen gewest	
9	mei 14, 2014 7:48 AM	Mijn dochter Maxime van Rooij zou heel veel baat gehad hebben bij een opname in het Astmacer	
10	mei 13, 2014 10:43 PM	waarom alleen een vraag over astmacentrum Davos. Ik ben nl opgenomen geweest in Heideheu	
11	mei 13, 2014 8:02 PM	Vanuit heideheuvel werd geadviseerd dat ik naar davos moest echter werd dit afgewezen door cz	
12	mei 13, 2014 6:44 PM	Deze enquête is dus niet bedoeld voor Nederlanders die langdurig woonden/wonen in het hoogge	
13	mei 13, 2014 6:23 PM	De enquête werkt niet!Wat je ook invult, maakt niet uit. Want na vraag 2 ALTIJD de opmerking da	
14	mei 13, 2014 6:19 PM	Eenmaal in Davos geweest 2012 van half juni tot half oktober.het was een geweldig succes, ik be	
15	mei 13, 2014 4:58 PM	Mijn vader is er wel geweest en dat was hard nodig en heeft goed geholpen, door rust, andere luc	
16	mei 13, 2014 1:46 PM	Mijn dochter,6 jaar met astma komt helaas nog niet in aanmerking gezien leeftijd...	
17	mei 13, 2014 12:58 PM	Ik vind het een doodzonde als het sociale karakter van een ziekenfonds verloren gaat en er alleer	
18	mei 13, 2014 12:51 PM	Als partner van een patient die in Davos opgenomen is geweest, denk ik dat ik ook belangrijke infi	
19	mei 13, 2014 12:24 PM	Jammer dat de vragenlijst wordt beëindigd.Ik heb Astma en ben niet opgenomen geweest maar r	

dan thuis in Hilversum met mijn longproblemen COPD en ABPA. Aan zee op Texel vertoef ik 3 maanden per jaar en ook daar gaat het beter dan thuis. Met vriend
mij en dus mijn patiëntjes is dat heel waardevol
chter gaat, zij mocht van haar zorgverzekering niet naar Davos

ervaringen kunnen geven!

de enquête niet, ik ben overtuigd van het nut van een opname in Davos, ik heb goede resultaten gezien bij patienten. Hartelijke groet en veel succes. (oja, ik heb
in davos , en als je aangeeft dat te zijn geweest , word je vervolgens hartelijk bedankt en hoef je niks meer in te vullen ,! erg vreemd.voor wie is de enquête dan b
ntum in Davos, alle artsen zijn daarvan overtuigd. Helaas denkt het VGZ daar anders over, zij vinden dat Maxime niet aan de criteria voldoet.De grote vraag blijft
el en dat heeft me enorm goed gedaan.

omdat ik geen allergie had . Heb toen drie maanden gerevalideerd in Hilversum . 2011 . Later 2013 hoeste ik nog regelmatig s nachts en de astma is instabiel du
bergte en behandeling op poliklinische basis ontvingen...

t deze enquête niet relevant is.Graag een reactie wat ik moet doen.

en er zoveel beter uit terug gekomen,en heb nog steeds meer lucht dan voorheen. Zou er graag nog eens heen willen
ht kwaliteit, begeleiding, motivatie omdat je ver weg bent en snel weer thuis kunt zijn zijn dan extra sterk!

er naar de financiën gekeken wordt. In dat geval is het altijd goedkoper om alleen gezonde klanten aan te nemen en de zieken onder ons zo gauw mogelijk te later
ormatie kan verstrekken middels deze enquête. Jammer dat ik deze niet in mag vullen.

het toeval in Davos terecht gekomen. Ik ga jaarlijks op eigen gelegenheid naar Davos op vakantie. Ik noem dat het nuttige met aangename verenigen omdat ik in

lelijk groeten, G.Kamer

liever dan een ander de boekenbon krijgt).

bedoeld ?alleen voor kinderen ? vr gr rita de jong

: voor mij altijd: voldoet zij niet aan de criteria of is het een financiële kwestie? Met vriendelijke groet, Patricia van Esch

is ben ik zelf naa Zwitserland gegaan voor 10 dagen . Tjierchen zelfde hoogte als davos . Wat me direct is dat ik daar beduidend minder hoestte s nachts . Ik denk

n sterven.Dat is niet de basis geweest van het oprichten van een zorgverzekering.De gezonden betalen mee aan de mensen die de pech hebben om ziek te zijn.l

Davos in staat ben mijn conditie op te bouwen in schone lucht. Voor mij is een jaarlijks verblijf van een paar weken de optimale behandeling. Voor iedereen met €

◀ dat het zeker baat heeft voor mensen met astma ook al is er geen allergie vastgesteld

Ik ben graag bereid mee te betalen aan een rechtvaardig systeem die de zorgt verleent als de arts die nodig vindt. Een verzekeringsmaatschappij mag niet als reden voor een lichte/matige Astma moet er ook een mogelijkheid zijn om af en toe op adem te komen. Het zal in de toekomst tot kortere opnames kunnen leiden. Maar voor nu

chter beslissen of de patient het waard is om zijn behandeling te krijgen.

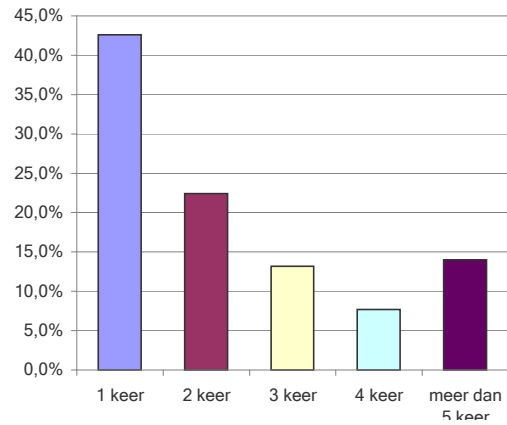
meer patiënten mogelijk moeten zijn. De uiteindelijke zorgkosten zullen hierdoor lager zijn omdat dit preventief werkt.

Verzeker je van lucht in Davos

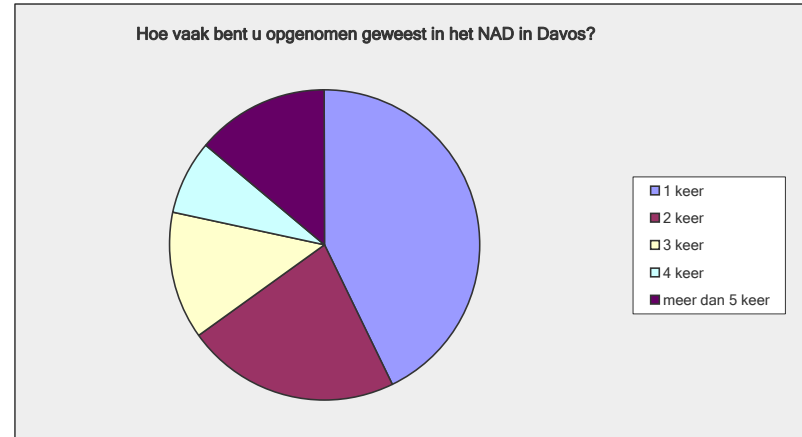
Hoe vaak bent u opgenomen geweest in het NAD in Davos?

Answer Options	Response Percent	Response Count
1 keer	42,6%	116
2 keer	22,4%	61
3 keer	13,2%	36
4 keer	7,7%	21
meer dan 5 keer	14,0%	38
answered question		272
skipped question		51

Hoe vaak bent u opgenomen geweest in het NAD in Davos?



Hoe vaak bent u opgenomen geweest in het NAD in Davos?

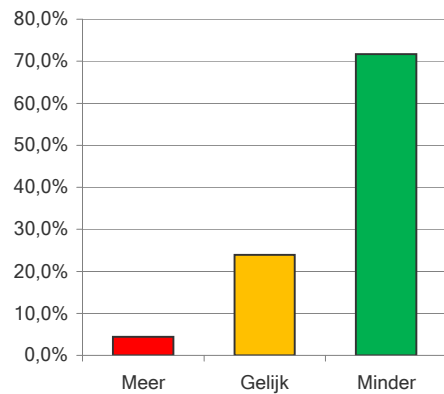


Verzeker je van lucht in Davos

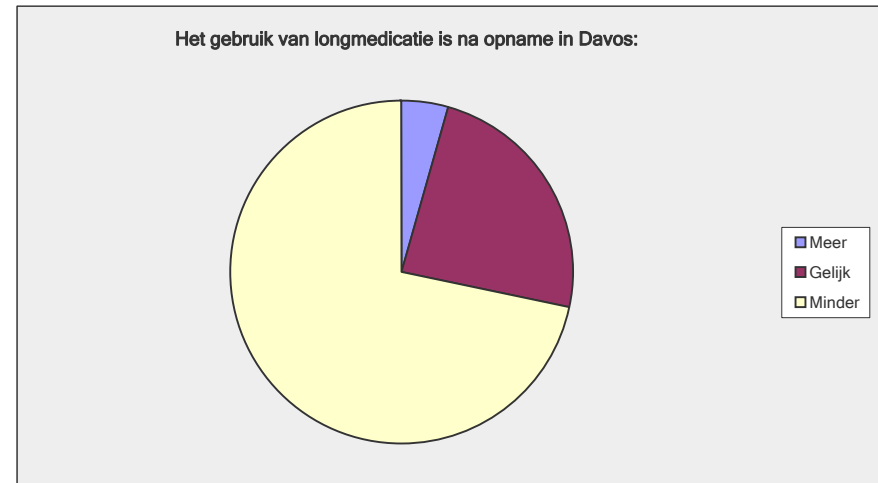
Het gebruik van longmedicatie is na opname in Davos:

Answer Options	Response Percent	Response Count
Meer	4,4%	12
Gelijk	23,9%	65
Minder	71,7%	195
<i>answered question</i>		272
<i>skipped question</i>		51

Het gebruik van longmedicatie is na opname in Davos:



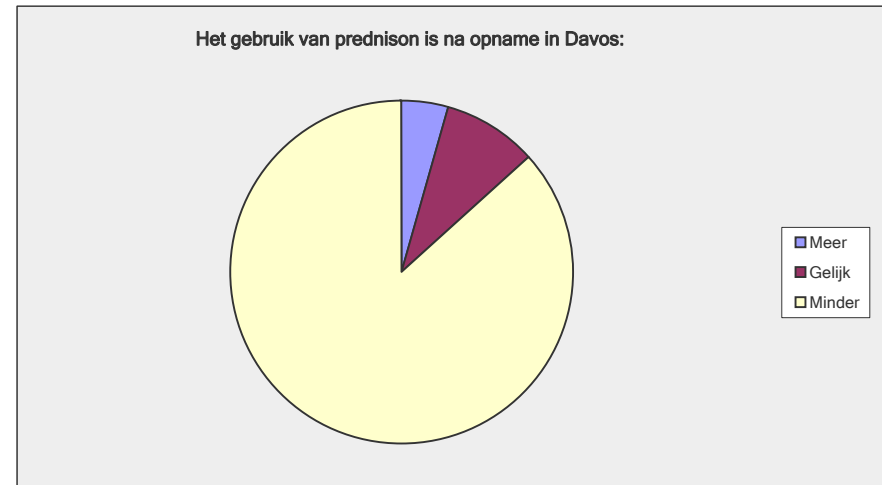
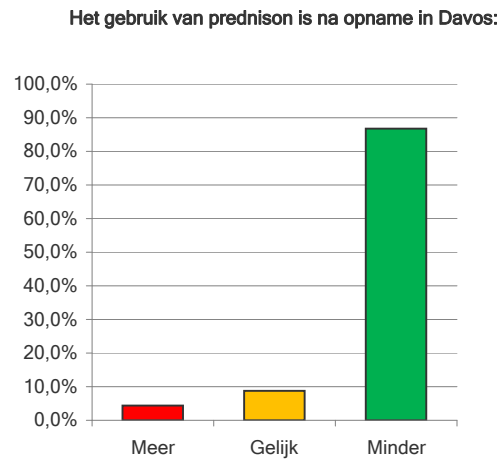
Het gebruik van longmedicatie is na opname in Davos:



Verzeker je van lucht in Davos

Het gebruik van prednison is na opname in Davos:

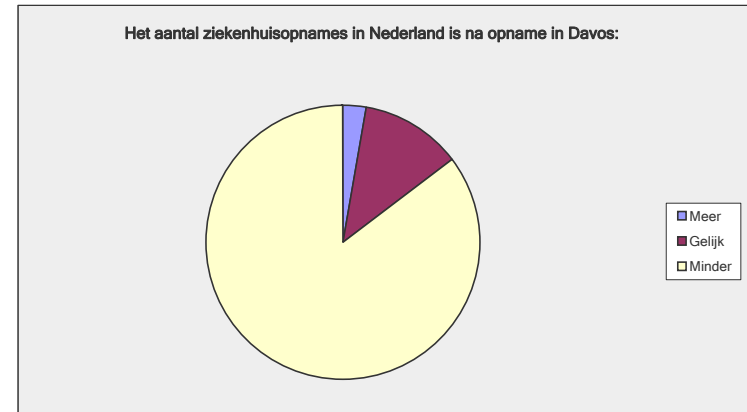
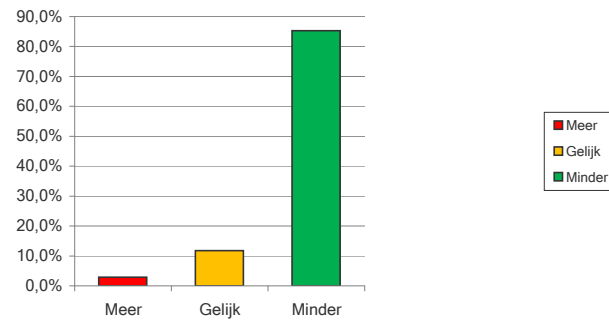
Answer Options	Response Percent	Response Count
Meer	4,4%	12
Gelijk	8,8%	24
Minder	86,8%	236
<i>answered question</i>		272
<i>skipped question</i>		51



Verzeker je van lucht in Davos

Het aantal ziekenhuisopnames in Nederland is na opname in Davos:		
Answer Options	Response Percent	Response Count
Meer	2,9%	8
Gelijk	11,8%	32
Minder	85,3%	232
<i>answered question</i>		272
<i>skipped question</i>		51

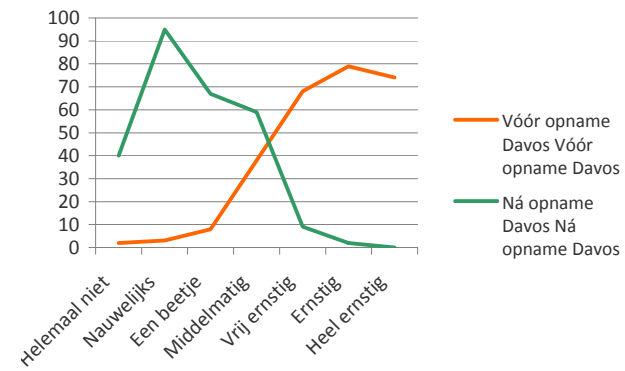
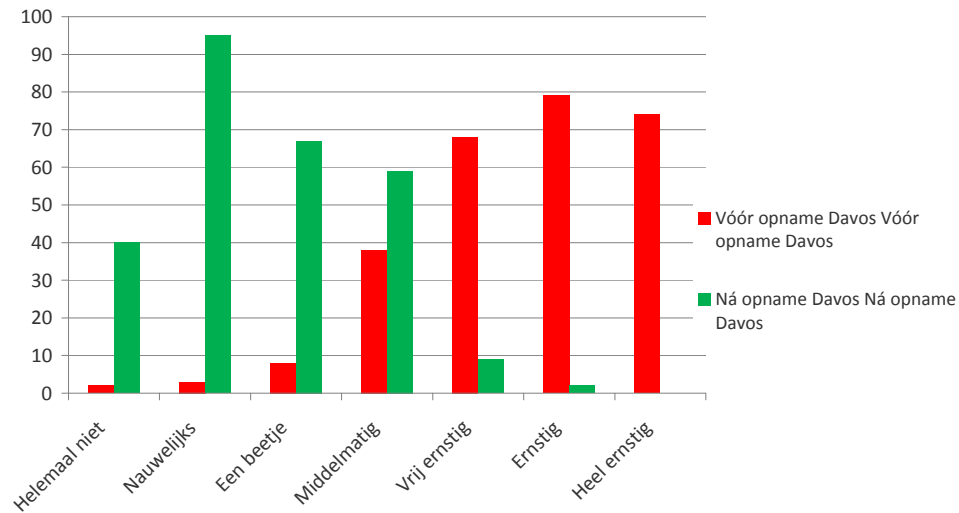
Het aantal ziekenhuisopnames in Nederland is na opname in Davos:



Verzeker je van lucht in Davos

Voelt u zich belemmerd in onderstaande activiteiten en in welke mate: (Denk aan uw dagelijkse bezigheden als wassen, opstaan, eten enz.)

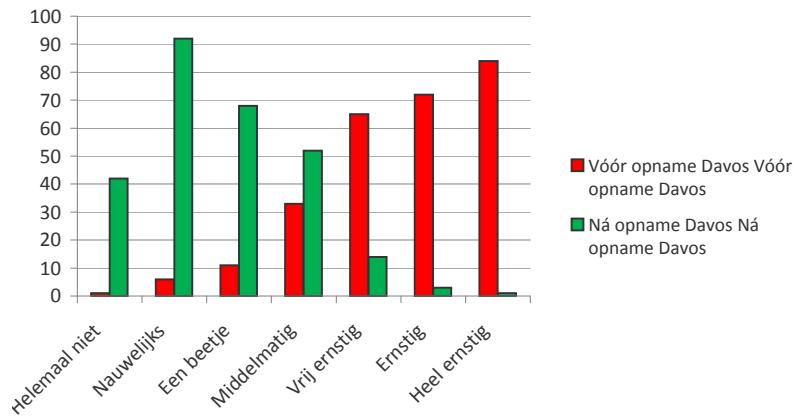
Answer Options	Helemaal niet	Nauwelijks	Een beetje	Middelmatig	Vrij ernstig	Ernstig	Heel ernstig	Response Count
Vóór opname Davos	2	3	8	38	68	79	74	272
Ná opname Davos	40	95	67	59	9	2	0	272
	<i>answered question</i>							272
	<i>skipped question</i>							51



Verzeker je van lucht in Davos

Voelt u zich sociaal belemmerd?: (Denk aan vrienden bezoeken, hobby's en theater-bioscoopbezoeken)

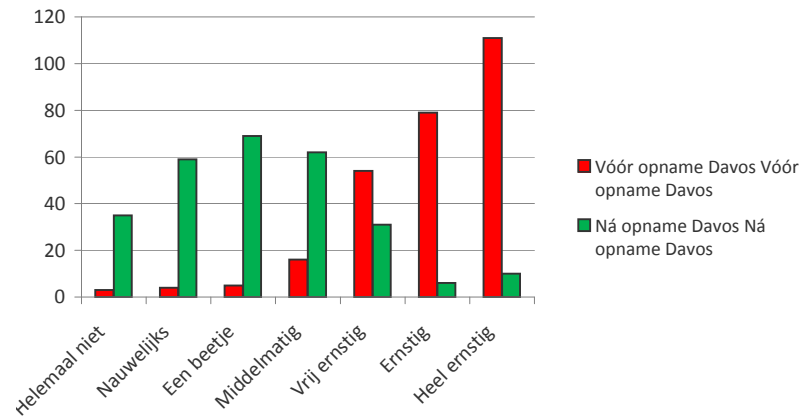
Answer Options	Helemaal niet	Nauwelijks	Een beetje	Middelmatig	Vrij ernstig	Ernstig	Heel ernstig	Response Count
Vóór opname Davos	1	6	11	33	65	72	84	272
Ná opname Davos	42	92	68	52	14	3	1	272
							<i>answered question</i>	272
							<i>skipped question</i>	51



Verzeker je van lucht in Davos

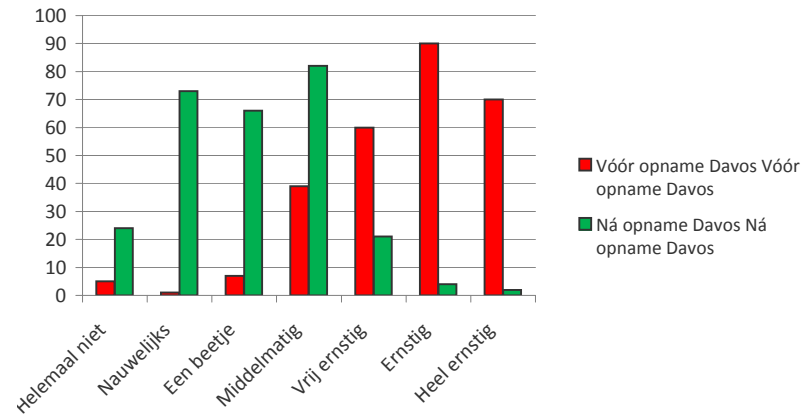
Voelt u zich in het werk belemmerd?

Answer Options	Helemaal niet	Nauwelijks	Een beetje	Middelmatig	Vrij ernstig	Ernstig	Heel ernstig	Response Count
Vóór opname Davos	3	4	5	16	54	79	111	272
Ná opname Davos	35	59	69	62	31	6	10	272
							<i>answered question</i>	272
							<i>skipped question</i>	51



Verzeker je van lucht in Davos

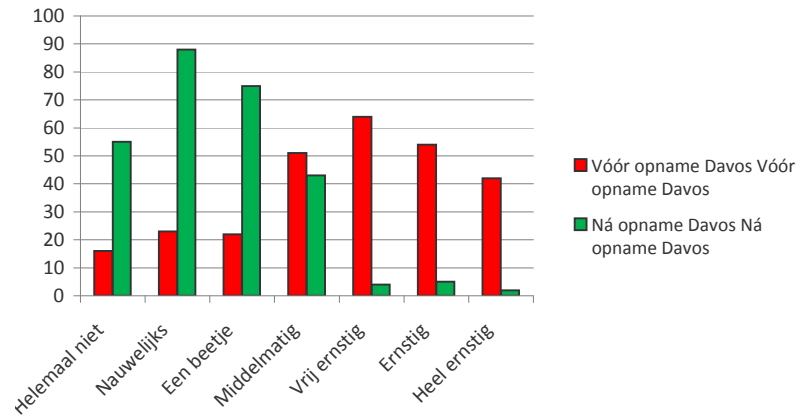
In welke mate bent u afhankelijk van sociale en/of medische zorg?								
Answer Options	Helemaal niet	Nauwelijks	Een beetje	Middelmatig	Vrij ernstig	Ernstig	Heel ernstig	Response Count
Vóór opname Davos	5	1	7	39	60	90	70	272
Ná opname Davos	24	73	66	82	21	4	2	272
<i>answered question</i>								272
<i>skipped question</i>								51



Verzeker je van lucht in Davos

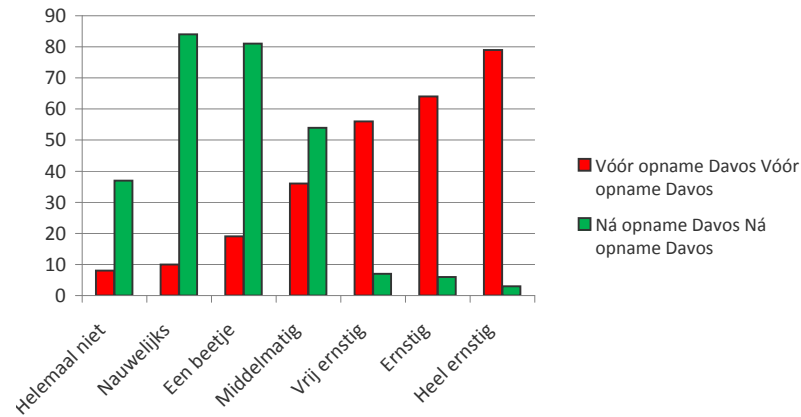
Voelt u zich anders dan uw omgeving? (Denk aan o.a. buitengesloten)

Answer Options	Helemaal niet	Nauwelijks	Een beetje	Middelmatig	Vrij ernstig	Ernstig	Heel ernstig	Response Count
Vóór opname Davos	16	23	22	51	64	54	42	272
Ná opname Davos	55	88	75	43	4	5	2	272
<i>answered question</i>								272
<i>skipped question</i>								51



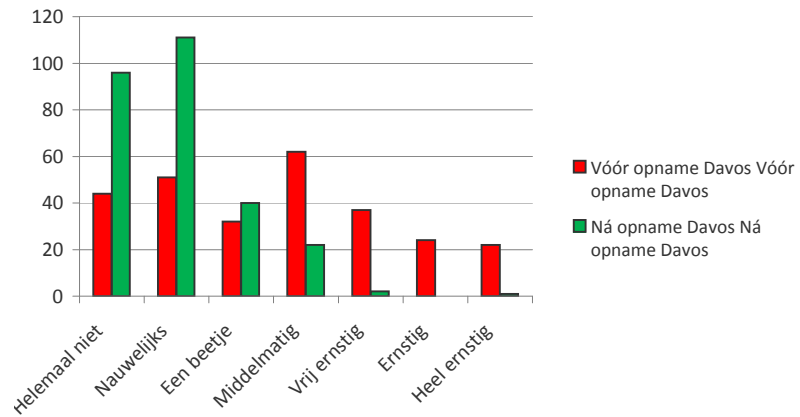
Verzekeer je van lucht in Davos

In welke mate heeft u last van frustraties? (ik wil wel, maar ik kan niet..)								
Answer Options	Helemaal niet	Nauwelijks	Een beetje	Middelmatig	Vrij ernstig	Ernstig	Heel ernstig	Response Count
Vóór opname Davos	8	10	19	36	56	64	79	272
Ná opname Davos	37	84	81	54	7	6	3	272
<i>answered question</i>								272
<i>skipped question</i>								51



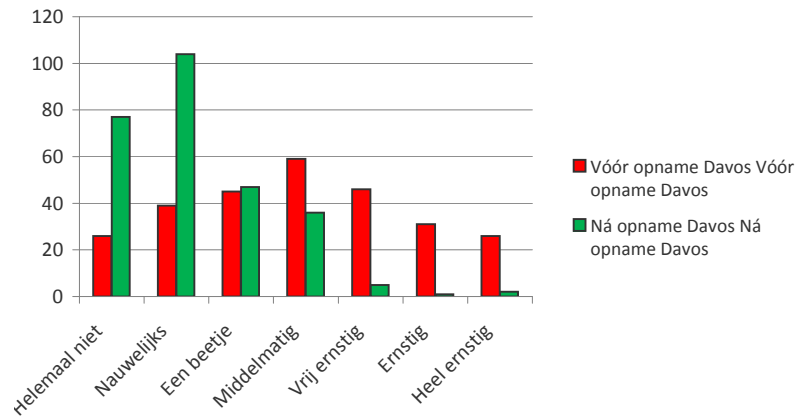
Verzeker je van lucht in Davos

In welke mate heeft u last van angst?								
Answer Options	Helemaal niet	Nauwelijks	Een beetje	Middelmatig	Vrij ernstig	Ernstig	Heel ernstig	Response Count
Vóór opname Davos	44	51	32	62	37	24	22	272
Ná opname Davos	96	111	40	22	2	0	1	272
<i>answered question</i>								272
<i>skipped question</i>								51



Verzeker je van lucht in Davos

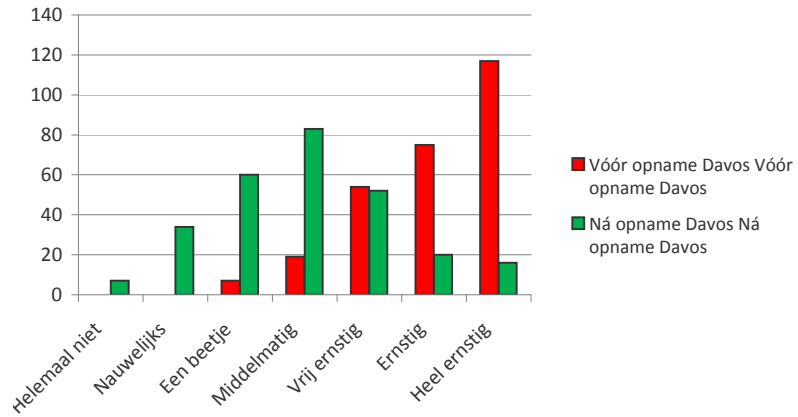
In welke mate heeft u last van boosheid?								
Answer Options	Helemaal niet	Nauwelijks	Een beetje	Middelmatig	Vrij ernstig	Ernstig	Heel ernstig	Response Count
Vóór opname Davos	26	39	45	59	46	31	26	272
Ná opname Davos	77	104	47	36	5	1	2	272
<i>answered question</i>								272
<i>skipped question</i>								51



Verzeker je van lucht in Davos

In welke mate heeft u last van prikkels uit uw omgeving op uw luchtwegen? (Denk aan rook, luchtverontreiniging, (fijn)stof etc.)

Answer Options	Helemaal niet	Nauwelijks	Een beetje	Middelmatig	Vrij ernstig	Ernstig	Heel ernstig	Response Count
Vóór opname Davos	0	0	7	19	54	75	117	272
Ná opname Davos	7	34	60	83	52	20	16	272
							<i>answered question</i>	272
							<i>skipped question</i>	51



Verzeker je van lucht in Davos

Eventuele vragen, suggesties of opmerkingen? Vul ze hieronder in.	
Answer Options	Response Count
	115
<i>answered question</i>	115
<i>skipped question</i>	208

Number	Response Date	Response Text	Categorie s
1	mei 30, 2014 4:46 PM	Wanneer kan ik weer gaan???	
2	mei 30, 2014 7:10 AM	De lucht in Davos doet wonderen en ook de begeleiding is goed. Mijn zoon wil alleen niet meer or	
3	mei 24, 2014 5:29 PM	Davos geeft werkelijk lucht en levenskwaliteit!! Zonder Davos zou ik niet meer in leven zijn, zegt n	
4	mei 24, 2014 6:27 AM	Davos heeft mij heel goed gedaan leder jaar ga ik er nu op vakantie om een boost op te bouwen	
5	mei 23, 2014 9:29 PM	Door mijn opnamen in Davos is reflex onder controle .aanpassingMet eten doet me goed .ben mir	
6	mei 19, 2014 5:21 PM	In Davos ben ik een ander mens, kan ik zonder medicijnen.	
7	mei 18, 2014 8:47 AM	Mijn dochter had na opname een betere kwaliteit van leven!! Funktioneerde beter.	
8	mei 17, 2014 5:50 AM	Davos blijft heel belangrijk. Medicijn verbruik minder. Dus minder kosten.	
9	mei 16, 2014 7:44 PM	na de opname in Davos ben ik veel beter dan ik in de voor gaande jaren ooit ben geweest ik regel	
10	mei 16, 2014 5:55 PM	belangrijk vind ik ook dat je in Davos leert over zelfmanagement	
11	mei 16, 2014 8:15 AM	Zonder behandeling in Davos zou mijn Leven er heel anders uitzien waren mijn mogelijkheden	
12	mei 16, 2014 4:54 AM	Als ik in Davos ben hoef ik geen medicatie. Vertel mij een plek in Nederland waar dit ook zo is!P.ç	
13	mei 15, 2014 8:42 PM	Heb een fantastische opname gehad in DavosBen zeer goed teruggekomen en volg nog steeds h	
14	mei 15, 2014 7:15 PM	De hoogte 1600 mtr is allergeenarm, de schone lucht, het klimaat, de behandeling heeft er toe bijg	
15	mei 15, 2014 7:09 PM	aan gezien de leeftijd 84, zijn niet alle vragen van toepassing, maar na de opname, is mijn kwalite	
16	mei 15, 2014 6:20 PM	Ik heb geleerd om zelfstandiger met medicatie om te gaan en beter te herkennen wat er gebeurt.	
17	mei 15, 2014 5:37 PM	machtigen na davos sneller afhandeling zorgverzekeringen	
18	mei 15, 2014 5:48 AM	opname in davos heeft mijn leven veranderd ben sinds 10 maanden terug , en heb jammer genoe	
19	mei 14, 2014 10:18 PM	Onze dochter van 16 jaar is na een tweede opname nu weer enkele dagen thuis. We hebben een	
20	mei 14, 2014 10:18 PM	Ik ben in 2000 opgenomen geweest in Davos. Het heeft me toen heel erg goed gedaan.Ik ben jarç	
21	mei 14, 2014 8:20 PM	ik heb hier aan mee gedaan uit naam van onze dochterdie helaas vorig jaar februari is overleden	
22	mei 14, 2014 7:50 PM	een vraag longfunctie verbetering voor en na opname Davos is ook erg belangrijk.	
23	mei 14, 2014 7:40 PM	Astma is een chronische ziekte. Het is niet zo dat we na opname in Davos genezen zijn!!! Wel kar	

24 mei 14, 2014 6:30 PM ben gestopt met Xolair dat maakt het verschil, had ik voor Davos wel nu niet meer
25 mei 14, 2014 6:27 PM laat a.u.b..davos bestaan ik spreek voor mij zelf maar ook voor anderen die bij een opname zoveel
26 mei 14, 2014 6:23 PM Waarom mag ik niet opgenomen worden in davos van mijn longarts (De heer damste zgt almelo).
27 mei 14, 2014 6:05 PM de vragen heb ik ingevuld samen met mijn zoon die in 2008 3 maande in Davos is geweest
28 mei 14, 2014 5:56 PM davos moet in het basispakket blijven,is beter dan de nederlandse astmakliniek in een woord gew
29 mei 14, 2014 5:48 PM Bij beide opnamens heb ik veel beter leren omgaan met mijn Astma .Dit is voor mij een verbeterin
30 mei 14, 2014 4:38 PM Zonder Davos krijgt ons kind niet de kans op een enigszins normaal leven als alle kinderen. Lever
31 mei 14, 2014 3:51 PM heb veel last van uitlaatgassen brommertjes, stoken van houtkachels in mijn buurt, parfums & afte
32 mei 14, 2014 3:50 PM voor mij was Davos een geschenk uit de hemel, voral wat betreft het zelfmanagement, dat wordt j
33 mei 14, 2014 3:21 PM Wat is er beter, de ijle, schone, huisstofvrije lucht in Davos, of vol stoppen met medicatie in Neder
34 mei 14, 2014 3:04 PM Het is echt heel frustrerend dat er iedere keer weer de functie van het astmacentrum in twijfel wor
35 mei 14, 2014 2:39 PM Zonder opnames in Davos had ik totaal geen kwaliteit van leven meer gehad (als ik nog geleefd l
36 mei 14, 2014 2:28 PM Opname in NAD is nu al 4 jaar geleden.Inmiddels weer flink teruggevallen in gezondheid, maar "t
37 mei 14, 2014 2:24 PM Het was een openbaring om na 3 weken in de bergen,toch vrij te kunnen ademhalen,terwijl ik thui
38 mei 14, 2014 2:18 PM Als men aan mij vraagt.....ik kan na davos maar moef ik dit ook doen.Zeg ik.....LIEVER VAN
39 mei 14, 2014 1:50 PM Ik ben door ernstig astma vanaf 2000 100 % arbeidsongeschikt en geheel zorgafhankelijk. Bij exa
40 mei 14, 2014 12:25 PM Als je in Davos bent krijg je meer lucht. Je verbeterd je conditie en bouwt je medicatie af. Maar ko
41 mei 14, 2014 11:59 AM De aard en aanleg van de patiënt is van zeer groot belang, ook bij het invullen van deze vragenlijst
42 mei 14, 2014 9:54 AM Davos heeft mijn leven gered, dat staat vast. Dankzij een opname in Davos heb ik een redelijk noi
43 mei 14, 2014 9:29 AM In het NAD is mijn conditie, gezondheid en kwaliteit van leven ontzettend verbeterd! Ik was daar ir
44 mei 14, 2014 9:13 AM Het leven van onze dochter is in alle opzichten verbeterd na de opname in Davos. Zij functioneert
45 mei 14, 2014 8:57 AM In Davos kon ik meer als hier in Nederland
46 mei 14, 2014 7:50 AM Voor opname Davos geen enkele kans op een funktie in de maatschappij, na opname Davos (49
47 mei 14, 2014 7:47 AM Ziekenhuis opname, of behandeling Infuus, om de elf dagen, na opname in het NAD niet meer.
48 mei 14, 2014 7:31 AM de afwijzing van een opname in Davos komt keihard binnen; betekent nl. méér opnames in een zi
49 mei 14, 2014 7:16 AM Je blijft altijd gevoelig voor die vuiligheid in de lucht.
50 mei 14, 2014 7:10 AM Handen af van onze lucht. Schande als dit doorgezet wordt
51 mei 14, 2014 7:09 AM Een opname in Davos heeft bij mij voor een wezenlijk verschil gezorgd ten aanzien van m'n kwalit
52 mei 14, 2014 6:39 AM Davos heeft mij gebracht dat ik heb kunnen stabiliseren en het leven weer grotendeels heb kunne
53 mei 14, 2014 6:18 AM Drie jaar na mijn opname krijg ik wel weer last van mijn astma. Zou heerlijk zijn weer de lucht in D
54 mei 14, 2014 5:22 AM Allergie huisstofmijt, bomen, pollen
55 mei 14, 2014 4:58 AM Door opnames in het nad is een groot gedeelte van mijn kwaliteit van leven terug gekomen. Als ik
56 mei 13, 2014 9:42 PM vond de vragen zeer vaag. soms moeilijk om een keuze te maken
57 mei 13, 2014 9:28 PM men kan niet iedere kliniek over 1 kam scheren. Soms is een wat hardere en afgezonderde kliniek
58 mei 13, 2014 9:27 PM Mijn eerste opname in Davos was 30-5-1995Mijn tweede opname was 4-3-2003Het bewijs dat D
59 mei 13, 2014 9:27 PM Het zou wenselijk zijn als er meer aandacht wordt geschonken aan het gebruik van open haarden

60 mei 13, 2014 9:06 PM Misschien een kopje met tijdens de opname hoe je je dan voelt is misschien een mooie optie

61 mei 13, 2014 8:42 PM Ik ben al zo vaak in davos geweest en ik weet dat het werkten veel andere mensen weten.dat ook

62 mei 13, 2014 8:38 PM Voor mij was heel belangrijk ook het leren omgaan met mijn ziekte door intensieve voorlichting en

63 mei 13, 2014 8:31 PM De opname in Davos heeft een hele positieve uitwerking gehad op mijn lichamelijke klachten e op

64 mei 13, 2014 8:21 PM Ik heb ingevuld 1 opname, maar deze opname was wel 7 jaar lang!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

65 mei 13, 2014 8:20 PM Bij deze vindt ik dat de opname in Davos absoluut niet van kaart mag. Zelf ben ik hier zeer opgekr

66 mei 13, 2014 8:04 PM Mijn dochter is 1 jaar in Davos geweest en ik 3 maanden. De therapie, behandeling en het vertrou

67 mei 13, 2014 8:01 PM Niet het oordeel van verzekeraar(s) moet doorslaggevend zijn voor opname maar de indicatie van

68 mei 13, 2014 7:38 PM Laat in godsnaam het NAD niet verloren gaan het is een openbaring als je weer thuis komt.En het

69 mei 13, 2014 7:28 PM Schone en droge lucht is mijn LEVEN

70 mei 13, 2014 7:25 PM Vooral het ontbreken van huisstofmijt en de lage luchtvochtigheid was voor mij heel belangrijk

71 mei 13, 2014 7:13 PM Davos heeft weer lucht in mijn leven gebracht. Davos moet gewoon vergoed blijven. Zonder Davo

72 mei 13, 2014 7:03 PM Davos moet blijven. Geeft nieuw leven!

73 mei 13, 2014 7:00 PM Na de opnames in het NAD heb ik een fiks aantal jaren vrijwel "normaal" kunnen functioneren. He

74 mei 13, 2014 6:57 PM Ik ga sinds 2000 jaarlijks in de zomer een aantal weken naar Davos (op advies longartsen + longz

75 mei 13, 2014 6:51 PM Na opname in Davos niet alleen qua lucht en activiteit, fysieke verbetering maar met name het or

76 mei 13, 2014 6:34 PM Zonder mijn opnames in Davos, was ik er nu niet meer geweest. In Nederland wisten de artsen zi

77 mei 13, 2014 6:33 PM Succes. Davos heeft een zeer positieve bijdrage geleverd op zelfstandigheid en emotionele stabil

78 mei 13, 2014 6:30 PM Het is voor mij al enige tijd geleden dat ik ben opgenomen in davos. Ben in feb 2008 thuis gekom

79 mei 13, 2014 6:23 PM De behandeling van patiënten met lastig te behandelen astma moet mogelijk blijven in het hoogge

80 mei 13, 2014 6:07 PM Een opname in Davos kan zorgen dat overleven weer leven wordt. Heel belangrijk dat het vergoe

81 mei 13, 2014 6:07 PM mijn opnames in davos zijn zeker goed voor mij geweest en ik vind het een zeer ernstige zaak als

82 mei 13, 2014 6:01 PM De meenste mensen weten niet goed wat het inhoud .wat deze zlekte te weeg brengt in iemands

83 mei 13, 2014 5:54 PM Voor Davos kon ik 500 meter lopen en dan was ik kapot. Na Davos 5 kilometer. En ik heb niet-alle

84 mei 13, 2014 5:54 PM De antwoorden op de vragen ná opname zijn niet blijvend. Na ongeveer één jaar waren de positie

85 mei 13, 2014 5:49 PM De opnames in Davos hebben me mijn leven teruggegeven. Nu geen klachten meer, ervaar geen

86 mei 13, 2014 5:49 PM Graag nog een vervolg opname in davos , maar de verzekering heeft jet tegen gehouden . Geen t

87 mei 13, 2014 5:47 PM Nazorg kan beter. (als je terug bent in ned.)

88 mei 13, 2014 5:46 PM Davos mijn lucht mijn leven!

89 mei 13, 2014 5:37 PM In davos knap ik sneller op als ik daar een infectie krijg, en na davos zijn de ziekenhuisopnames e

90 mei 13, 2014 5:37 PM Een opname zorgt voor significante verbetering van de klachten, hoewel niet elke opname even s

91 mei 13, 2014 5:37 PM Het multi disciplinaire team en het goede klimaat hebben mij weer op de goede weg geholpen. In

92 mei 13, 2014 5:37 PM Zonder Davos was de kwaliteit van leven veel minder geweest!

93 mei 13, 2014 5:35 PM Zonder Davos zou ik veel meer beperkingen hebben dan nu het geval is.

94 mei 13, 2014 5:34 PM Zou het heerlijk vinden af en toe naar davos te komen voor een oppepper. Hoop dat het mogelijk v

95 mei 13, 2014 5:33 PM Door het verblijf in Davos - zonder mijt en schimmels - en door de professionele begeleiding lijk ik

- 96 mei 13, 2014 4:49 PM Davos heeft me leven ten goede veranderd !! als.Davos er.niet geweest was .was ik er waarschi
- 97 mei 13, 2014 4:48 PM Davos is voor patiënten onmisbaar. Als je daar bent kun je pas echt ervaren hoe het met je gezon
- 98 mei 13, 2014 4:24 PM mijn verblijf in t NAD heeft mijn kwaliteit van leven enorm verbeterd., maw ik heb weer een leven.
- 99 mei 13, 2014 4:01 PM het is 4 jaar geleden voor mij. Sta nu weer pp de lijst voor nieuwe opname
- 100 mei 13, 2014 2:23 PM Het feit dat het gebruik van de prednison en de andere luchtwegmedicatie niet is verminderd, ligt i
- 101 mei 13, 2014 1:55 PM Davos en de longartsen daar hebben er voor gezord dat ik een zeer leefbaar leven heb kunnen be
- 102 mei 13, 2014 1:38 PM ik kwam terug als topsporter uit Davos en heb dat niveau na opname heel lang vast kunnen houd
- 103 mei 13, 2014 1:29 PM Voor eerste keer Davos kon ik niet eens een blokje om wandelen. ,en had ik infuusen met prednis
- 104 mei 13, 2014 1:28 PM Davos redt levens je kan er letterlijk en figuurlijk op adem komen en werken aan jezelf, acceptatie
- 105 mei 13, 2014 1:15 PM Was 45 jaar geleden in Davos. Nu staat een opname weer gepland, maar zorgverzekeraar weiger
- 106 mei 13, 2014 1:12 PM Als ik naar Davos ga ben ik een "dood" musje die niet kan fietsen of veel wandelen. Als ik terug kc
- 107 mei 13, 2014 1:05 PM De opnames in davos hebben mijn leven veranderd! Van 100% afgekeurd , kan ik nu weer fulltime
- 108 mei 13, 2014 12:48 PM Opmerking: niet alleen astma-patient (ook CF, ABPA), waardoor medicijnverbruik gestegen. Is in
- 109 mei 13, 2014 12:40 PM Opname in Davos heeft mij erg veel geholpen. Een chronische ziekte gaat nooit weg, ook niet na
- 110 mei 13, 2014 12:37 PM Zonder Davos had mijn zoon geen toekomst door zijn astmaNu doet hij dit jaar examenVoor de oj
- 111 mei 13, 2014 12:28 PM Voor mij is het een hele positieve ervaring geweest. Ik heb er veel geleerd en kan nu ook beter m
- 112 mei 13, 2014 12:27 PM Zonder het NAD wS ik nu nog steeds volledig afgekeurd, stikbenauwd en was mijn leven zeer bep
- 113 mei 13, 2014 12:24 PM tussen 2004 & 2014 heb ik 4 opname's gehad & vanaf de 1e opname gemerkt dat mijn kwaliteit va
- 114 mei 13, 2014 12:11 PM Davos heeft me bewust gemaakt van wat ik kan, en beter leren sporten en omgaan met teleurstel
- 115 mei 12, 2014 7:16 PM Geen.

ndat Ad Bosschaart weg is. Dat was een absolute topper !! Hij was echt de beste en de liefste !!
mijn longarts.....!!!!!!

nder ziek,nu nog afbouwen van pretnison ?

Ik zelf mijn medicatie en dat gaat zeer goed ik neem wat mijn lichaam vraagt en niet meer . En dat is gezien na de opname heel belangrijk dat je zelf de regie voert

zeer beperkt.Het spaart mij ziekenhuisopnames uit en een lager prednison gebruik.

3. ik heb een medische achtergrond

het project patientcoach waar ik erg veel aan heb, mede door advies van Davos

gedragen dat mijn astma tot rust is gekomen in Zwitserland. Ik hoop dat het weer een tijd zo blijft in Nederland, (ruim 3 jaar tussen de 2 opnamens)

dit van leven ontzettend verbetert, Davos moet zeker in het basis pakket blijven

Dat maakt mij minder afhankelijk van zorg.Maar mijn longen blijven hyperreactief op sommige stoffen, alleen de gevolgen houden minder lang aan.

og nu net weer een week in het ziekenhuis gelegen dit zou echter zonder opname al wel de 7 de of 8 ste keer zijn geweest heb een heel ander leven gekregen me
heel andere dochter thuisgekregen, in lichamelijk én geestelijk opzicht. Opname in Davos is de uiterste mogelijkheid om te kunnen herstellen van zeer zware pro
en prednisolon-vrij geweest. In 2012 ben ik door mijn longarts weer doorverwezen omdat mijn astma behoorlijk verslechterde. Dit is afgewezen door de Menzis te
op een leeftijd van 34.

ik na opname er in Nederland beter tegenaan. Door de prikkels/pollen/huisstofmijt word ik hier vaak weer ziek, met veel medicatie (prednison) tot gevolg. Ik ben

nl baat bij het nad hebben

eldig wat ze voor de mensen doen .

ig in het leven in Nederland, ik kan weer dingen doen die ik voorheen niet kon.

rskwaliteit dient vóór de kosten te gaan.

er shaves in sociale omgeving / openbaar vervoer, geurblokjes in openbare toiletten & bij fysiofitness, etc. Vervelend dat overheid daar geen maatregelen tegen neemt in Nederland niet aangeleerd.

land?

dt getrokken!!!! Als patiënt zijnde ben je zo afhankelijk van het NAD zonder lucht is er geen leven!!! En jammer genoeg moeten mensen zelf ervaren om te kunnen nad). Na Davos ben je weer mens, doe je weer mee! Na Davos voel je je weer mens, doe je weer mee !

eer"nog steeds op wat ik in Davos geleerd heb en kan er daardoor beter mee uit de voeten. Zou eigenlijk regelmatig terug moeten voor de schone lucht. Kan daar s zuurstof gebruik, zeker oln de nacht. ik heb noch steeds het gevoel date ik beter kan" zuchten" vrij gevoel. Zou er wel elk jaar een paar weken heen willen!

DAAG NOG ALS MORGEN HET HELPT ECHT

cerbaties put ik totaal uit. Opname in een ziekenhuis helpt dan niet. Een periode verblijf in Davos helpt me conditie en spierkracht terug te krijgen zodat ik weer er m je weer terug dan sluipt hier de huisstofmijt weer rond en begint het weer! Maar het is geweldig om je een hele tijd goed te voelen. Jammer dat de verzekering st. Davos heeft mij mentaal enigszins veranderd. DAVOS MOET BLIJVEN.

rmaal leven kunnen lijden. Ik ben nog steeds elke dag dankbaar dat ik de mogelijkheid heb gehad naar Davos te kunnen

rtens gelukkig met alles wat ik weer kon voor het eerst in jaren. Helaas was ik na 6 weken terug in NL weer terug bij af. Maar ik kijk toch heel erg positief terug op veel beter en kan nu goed meekomen met haar leeftijdsgenoten!

jaar geleden) volledig in de maatschappij kunnen functioneren, nooit WAO gehad

ekenhuis, meer medicatie, meer frustratie en een grote sociale eenzaamheid! Dit is een slechte zaak. Door de afwijzing van mijn verzekering voor een heropnam

teit van leven. Ook de revalidatie trajecten in NL hebben voor een positieve verandering/verbetering gezorgd. Maar het grootste verschil maakte de opnames in D n oppakken waar het daarvoor volledig vastliep door progressieve klachten.

avos te kunnen inademen.

. deze opnames niet had gekregen was het anders afgelopen. Ik zou dus ook niet weten wat we zonder het nad moeten omdat ze hier in Nederland mij niet kunne

k op een schonere plaats effectiever dan de zachtheid en de vervuilde leefomgeving in Nederland.

avos wel degelijk "nut" heeft voor mijn astma In 2003 in het NAD tevens de liefde van mijn leven gevonden, inmiddels al 12 jaar stabiel met mijn astma En die van n , allesbranders en BBQ's door omwonenden en de gevolgen daarvan voor longpatiënten.

! Zn vragenlijst is per persoon verschillend net als dat davos een andere werking heeft per persoon maar het geeft bij iedereen verlichting en een kans om opnieuw psychologische begeleiding plus mindfulness in een prikkelarme omgeving ver genoeg van huis en vertrouwde omgeving. De combinatie van al deze factoren heeft mijn sociale leven en ben dan ook dankbaar voor mijn opname in Davos. Anders was ik nu waarschijnlijk niet meer in leven.

napt.. Het is al ernstig genoeg dat de verzekeringen zoveel macht hebben. Schandalig gewoon. De verzekeringen beslissen over het lot van een patient als een nuwd maken met het gebruik van de juiste medicijnen heeft er toe geleid dat wij beiden, uiteraard onder medische controle nu redelijk normaal kunnen leven.

! SPECIALISTEN (kinderarts, longarts, etc. Beoordeling wordt tot op heden overwegend op financiële grond afgewezen. Niet het belang van de patiënt maar het t scheelt de zorgverzekeraars geld omdat je mindermedicatie nodig hebt.

is hebben wij geen lucht, dus ook geen leven

t betekend ontzettend om weer zo te kunnen functioneren. Er zijn zoveel meer factoren dan cijfers en getallen bepalen wat de "kwaliteit" van iemands leven is. De arts van NAD). Helaas nog nooit toestemming voor NAD gekregen van verzekering! Elk jaar opnieuw in Davos verbetert mijn gezondheid, binnen de 3 weken aldgaan met beperkingen (eigen grenzen leren kennen en omgaan met grenzen) heeft geleid tot fysieke verbeteringen met als gevolg toename geestelijk en sociaal ch geen raad meer. In Davos voel ik me meteen vanaf dag 1 een stuk beter doordat er veel minder allergische prikkels zijn. Hierdoor kan ik medicatie afbouwen en iteit van mijn dochter. Handhaven is echt van toegevoegde waarde.

en en ben 2jr zkh vrij geweest en toen is het gesolemieter weer begonnen eerst revalidatie Breda vervolgens Xolair 1,5jr dat hielp wel maar we hebben een kinderebergte van Zwitserland. (Davos).

d blijft worden dus!!

; het uit het basis pakket word gehaald.

leven en hoe moeilijk het is om begrip te vragen en hulp als het weer eens niet gaat. Ik vind dat er veel meer over verteld moet worden ook op scholen daar voergisch astma.

ve uitwerkingen van Davos duidelijk minder.

beperkingen. Ik gun deze ervaring ook aan anderen.

oestemming gegeven , zelfs met de ombuds man van VND , toen moest het tot een rechtzaak komen , had geen behoefte om voor de rechtzaak te bewijzen dat i

an antibiotica kuren duidelijk minder. Veel geleerd in davos over het omgaan met astma en het verwerken van tegenslagen.

uccesvol is. Hoe langer het duurt voor je toestemming krijgt, hoe zeker je vertrekt, dus is het startpunt van de revalidatie minder goed en de revalidatie minder effect plaats van verder invalideren heb ik nu weer kans op een fijner en leefbaar leven. Davos moet blijven als behandeling voor mensen met ernstig astma!!

wordt dit t.z.t. voor eigen rekening te kunnen doen.

duurzaam "reset" , heb ik fysiek en psychisch veel meer rust en kan ik goed presteren.

ijnlijk niet meer geweest .want in Nederland konden de dokters mij niet meer helpen .Davos was mijn laatste optie en heeft me leven veranderd voorgoed .erg dat
idheid voorstaat. Je kunt daar zoveel meer. Persoonlijk heb mijn gezondheid in Davos pasecht leren accepteren. We gaan ieder jaar terug om de accu weer op te
Blijft onvoorstelbaar dat verzekeringen zo moeilijk doen over iets wat ontzettend veel invloed heeft op kwaliteit van leven. of liever gezegd zorgt dat je weer kunt l

niet aan de opname in Davos, maar aan het feit dat er naast de astma ook nog een afweerstoornis speelde waarvan pas in Davos het bestaan is ontdekt. Voortva
ehouden. Zonder Davos zou het slecht met me afgelopen zijn. Zoveel ervaring en expertise mag nooit, maar dan ook nooit verloren gaan. Die fout mag nooit gem
en

ion. Nu kan is kwaliteit van leven veel beter. Jammer dat alleen alaanvragen en de afwijzingen erna zoveel extra stress voor iedereen oproepen, het is wel erg de
dat het bij je leven hoort er mee leren omgaan tools die je daar leert kan je in nederlands toepassen, als ik in nederland ben kan ik nauwelijk iets doen wegens m
rt. Heb 40 jaar goed kunnen leven. Laatste 6 jaar is hopeloos.

om uit Davos naar Nederland voelt het alsof ik herboren ben. Davos, de lucht en verzorging betekend voor mij een nieuwe start in mijn leven voor langere tijd.
en werken!!! Geweldig!!

Davos beter onderkent en sindsdien adequaat onder behandeling.

behandeling in het NAD, maar het wordt wel weer een stuk draaglijker. Alleen al de boost die het geeft dat je in Davos weer meer kan, met minder medicijnen, ge
pnames had hij geen leven voor een kind kon niet buiten spelen niet met vrienden iets ondernemen en dat kan hij nu wel Voor de opnames was het een dood vog
et mijn ziektes omgaan. Als ik had geweten hoeveel het mij geholpen heeft had ik het vele jaren eerder al gedaan.

erkt. Nu heb ik mijn leven terug. Het wonder van Davos heeft er voor gezorgd dat ik nu weer zo goed als gezond ben en nauwelijks medicatie nodig heb!!!

an leven aanzienlijk verbeterd & ik minder afhankelijk ben van medische zorg.in alle opzichten word ik minder geleefd door het ziek zijn.een on betaalbaar iets! 9
ling zoals niet op verjaardagsfeest kunnen gaan waar gerookt wordt. Zowel geestelijk als lichamelijk vooruitgang

over je medicatie maar wel in samenwerking met de longarts, je moet wel degelijk je stem laten horen anders val je in een kuil waar je de diepte niet van weet.

at meer aanvaarding en minder boosheid om de ziekte ben er geweldig begeleid lichaaemelijk maar ook geestelijk. ik denk niet dat het mijn laasts opname zal zijn
blemen en moet als zodanig ook behouden blijven. Ouders met een kind met zulke zware problemen moeten niet tegen een ambtelijke muur komen te staan of o
rwijl het in het basis pakket zit. Inmiddels heb ik in het Roessingh te Enschede gerevalideerd (2014). Ook hier ben ik wel erg van opgeknapt maar ik ben stellig va

blij dat ik in een huisstofmijt-vrije omgeving in het NAD de pred kan afbouwen en aan mijn conditie werken. Waardoor ik beter belastbaar ben in Nederland. De ur

eemt, dat zou veel extra medicatie schelen..

in snappen hoe belangrijk lucht is. Daarom zou ik willen dat de dames en heren die hier over beslissen eens ernstig benauwd werden en ziekenhuis in en uit moeten met training bereiken wat hier in Nederland, waar dan ook, echt onmogelijk is. Bijv. iedere 2 jaar , of meer/minder voor een boost.

en periode kwaliteit van leven ervaar.

in zo moeilijk doen over een opname als je ziet wat hier allemaal betaald wordt aan standaard dingen waar fabrikanten en apothekers veel geld aan verdienen. Dit

de 15 weken opname in het NAD!

ie na één jaarben ik nu min of meer aan huis gekluisterd en raak in een soort isolement waartegen ik hard moet vechten met energie die ik niet heb!Energie om te

avos! Écht van levensbelang als je longen / lijf niet meer kunnen vechten tegen alle prikkels, infecties in NL!

in helpen

nijn man ook. Ik blijf Davos eeuwig dankbaar op alle fronten

uw adem te halen en op orde te stellen voor een nieuwe start in nederland DAVOS MOET BLIJVEN!!
heeft bijgedragen tot een complete gedragsverandering die mijn kwaliteit van leven aanmerkelijk heeft verbeterd. Zonder Davos was ik alleen al door totale uitputti

nummer. Gewoon opname in basis pakket..

belang van de verzekeraar staat voorop.

De behandeling in Davos moet dan ook uiterst serieus genomen worden door het Zorginstituut Nederland. Beslissingen over wel of niet behandelen in Davos moeten
baar. Ik kan mij niet veroorloven er langer te zijn, maar dit zou duidelijk beter zijn voor me. Momenteel loopt er weer een aanvraag voor vergoeding opname in het
al welzijn.

in conditie opbouwen. Dit versterkt automatisch je gevoel van eigenwaarde en zelfvertrouwen. Davos moet echt in het basispakket blijven, dat is van levensbelan

erwens en dan mogen die medicatie niet. Als ik mag kiezen zet mij minimaal 6 weken in davos dan kan ik er weer tegen aan en dan voel ik me vele malen prettiger

oral want kinderen met een moeder of vader met deze ziekte kunnen wat extra aandacht wel gebruiken die hebben het ook moei lijk.

Ik ziek ben , en mijn dagelijks leven ondermijnd , heb het maar opgegeven.

fectief

nkbaar !!

› laden zodat het hier in Nederland ook beter gaat. Met andere woorden het NAD moet mogelijk blijven voor patiënten! En het kan niet zo zijn dat de zorgverzekeri even. Heb zeer moeilijk behandelbaar intrinsiek astma met ernstige Bronchiale hyperreactiviteit, ook bij niet allergisch astma zorgt verblijf in nad voor lucht in t lev

rdende afbouwschema's werden in het honderd gegooid bij steeds terugkerende infecties. Bij een eventueel volgende opname kan hier rekening mee gehouden aakt worden. Het zou een schande zijn voor de nederlandse zorg.

at je bijna dood moet zijn voor je weer mag komen.

lijen longen ik wordt hier mede door allergien zo belemmerd dat ik continue moe bent benauwd en erg piepende ademhaling, daar in davos gaat echt letterlijk en fi

eft een ontzettend goed gevoel. Eindelijk kun je weer ervaren dat je lichaam wel in staat is om dingen te doen, het is niet onmogelijk! Alleen door de omstandighe jeltje na de opnames een gezellige druktemaker

a 12 weken davos maken voor jaren het verschil!

n zeer zeker zien wat de medicijnen met je doen ik ben er mijn gehele gebit van kwijt geraakt als U meer wilt weten dan kunt U mij wel mailen dank voor Uw aanr

l geweest in davos , als ik er extra kwaliteit van leven mee kan behalen dan graag als het nodig is weer !het is dan ook zeker van belang dat de behandeling in he
pname wel of niet vergoed wordt. Zware astma heeft zoveel impact op een gezin dat alle gezinsleden er ernstig onder lijden. De uiterste mogelijkheid moet dan o
an mening dat als ik in Davos was opgenomen ik nu weer aan het werk was geweest. Dit is nu niet meer of misschien voor een paar uurtjes nog mogelijk. Ik vind l

nieke omstandigheden van de droge huisstofmijtvrije lucht zijn al twee keer een laatste redmiddel voor mij geweest. (longrevalidatie in Nederland had niet het gev

ten hier in Nederland wat totaal niet uithaalt en na heel veel vijven en zessen mogen ze naar Zwitserland letterlijk lucht happen als een vis!!!! Door lieve artsen er

aar zouden ze eens goed naar moeten kijken.

egen mijnverzekering in te gaan heb ik ook niet, ik ben bang dat ik niet de enige ben die deze behandeling niet krijgt! Ik hoop dat de resultaten van dit onderzoek

ng overleden!!!!

en niet genomen worden op basis van economische belangen, het belang van de patiënt dat is wat als uitgangspunt genomen moet worden.
NAD. Die wordt nu SAMEN met Dr Bron van het NAD opgesteld om mijn kans te vergroten. Puur en alleen het verblijf alleen al in de gezonde lucht van Davos elk

g!

ingen een behandeling weigeren om het financiële plaatje. Dat is een "goede" gezondheid in de weg staan!
ren. Heb ook opname in heideheuvel gehad, maar de luchtkwaliteit in Davos maakte wereld van verschil

worden en kan ik (volgens het medische personeel van Davos) zeker medicatie afbouwen.

guurlijk je longen open en kan je heerlijk vrij ademen en reserves opslaan voor weer in Nederland en je kan weer heerlijk wandelen dat is iets wat ik hier in Nederl:

den en doordat je in NL steeds verder afglijdt, voel je dat niet meer. Het is ontzettend fijn om je weer eens capabel te voelen, vertrouwen te krijgen in jezelf en je €

dacht en tot weder horen groet Johannes Borger.

st basispakket blijft vr gr rita de jong

ok een vanzelfsprekendheid blijven en dus in het basispakket. Wel met de kanttekening dat het hoogst noodzakelijk is. Maar op gesteggel met de verzekering zit het van groot belang dat een behandeling in Davos gewoon in het basispakket blijft maar ook dat de verzekeraars de grens niet zo hoog leggen om een verwijzing

venste resultaat)

1 verpleegkundige weer op de been gezet worden. En dan weer mogen proeven van het leven!!! Want dat is wat er met ons als patiënt gebeurt. En begrijp me goe

ertoe bijdragen de zorgverzekeraars wijzen op hun TAAK!

e zomer een paar weken levert - zonder enige medische behandeling door het NAD - voor mij al dat op wat ik in jullie enquête ingevuld heb. Ik heb dus gedaan al

and dus niet kan, maar daar kan het gewoon weer,

eigen lichaam en weer te kunnen bouwen aan je gezondheid. Ik heb dit bij behandeling in NL nooit zo sterk ervaren. De kunst is het behaalde resultaat zo lang m

het gezin dan echt niet meer te wachten. Het heeft al zoveel impact. Op dit moment kan onze dochter weer 'gewoon' meedoen met dingen die voor andere kinderen goed te keuren. Succes! Mgv G. Zandman.

Waar ik gun iedereen het allerbeste en een hele goede gezondheid maar dat gun ik ook mezelf en helaas ben ik een astmapatiënt die regelmatig het NAD nodig heeft

sof al die verblijven in Davos - op aanraden van mijn longarts - een verblijf in het NAD was. Want wellicht kunnen jullie MIJN ervaring OOK meenemen in het ges;

ogelijk vast te houden. Helaas is dit afhankelijk van zeer veel invloeden, zoals bijvoorbeeld het weer. Dit heb je niet zelf in de hand en is een kwestie van geluk of

en al lang 'gewoon' zijn. Geen langdurige periodes met schoolverzuim en meedoen in het sociale leven. Het maakt een wereld van verschil en gelukkig i

ft.

prek! Ik ben dus een geval waarvan duidelijk blijkt dat de gezonde lucht al effect scoort, zonder medische behandeling. Kun je nagaan wat

pech hebben. Toch kun je er na opname weer even tegenaan. Bij mij zat er tussen de eerste en tweede opname tien jaa

Verzekeer je van lucht in Davos

Vul hier uw email-adres in

Answer Options	Response Count
	234
<i>answered question</i>	234
<i>skipped question</i>	89

[Redacted content]

Ik heb naar de ongefilterde resultaten gekeken en een korte samenvatting geproduceerd:

De Vereniging Nederland Davos (VND) heeft een enquête 'Verzeker je van lucht in Davos' uitgezonden naar alle leden (hier graag totaal aantal leden invullen) gedurende mei 2014. In totaal hebben 413 mensen op de uitnodiging gereageerd, waarvan 287 (69%) de enquête grotendeels heeft afgerond. 97% van de respondenten was volwassene en 79% had zelf ervaring met opname in Davos, vanwege de eigen aandoening of als ouder van een kind met een longaandoening. 46% van deze patienten was eenmalig opgenomen; 54% was zelfs meerdere malen opgenomen geweest. De meerderheid van de deelnemers gaf aan dat na opname de behoefte aan longmedicatie was afgenomen (70%), met name minder prednison gebruik (85%). Tevens was er volgens het merendeel van deelnemers (85%) na afloop van de opname in Davos sprake van minder ziekenhuisopnames in Nederland. Daarnaast was er sprake van minder belemmeringen in dagelijkse bezigheden, een afname in sociale belemmeringen, en minder belemmeringen in het werk. De mate van afhankelijkheid van zorg, gevoelens van uitsluiting en frustratie, alsmede angst en boosheid werden als afgenomen ervaren. Tot slot werd met name ernstige prikkelgevoeligheid voor rook en luchtverontreiniging als verminderd gerapporteerd na opname in Davos.

Methodologische kanttekening bij de opzet van het rapport is dat het een sterk geselecteerde doelgroep betrof, waarbij geen vergelijking mogelijk is met een controlegroep, zodat regressie naar het gemiddelde niet kan worden uitgesloten. Tevens is de gegevensverzameling afhankelijk van subjectieve informatie, die niet kan worden vergeleken met meer objectieve cijfers over medicatie- en zorggebruik vooraf en na afloop van opname in Davos. De ervaringen van deze geselecteerde groep wijzen echter wel zeer eensluidend op een positieve invloed van de interventie, waarbij de suggestie ontstaat dat er mogelijk een periode van meer stabiele ziekte optreedt na afloop van opname in Davos. Het lijkt daarom wenselijk dat er voor de in aantal zeer beperkte, maar in ziektelast zeer ernstige groep van regelmatig exacerberende en instabiele longpatienten een mogelijkheid moet blijven bestaan voor opname in Davos. Een systematische monitoring van medicatie- en zorggebruik vooraf en na afloop van opname in Davos (met voldoende follow-up) strekt tot aanbeveling.

| Behandeling ernstig astma in het
hooggebergte

Verwijderd: ()
Verwijderd:)
Opmerking [mp1]: HET
GAAT ALLEEN OM ERNSTIG
ASTMA, MILD-MATIG GAAN
NIET NAAR
HOOGGEBERGTE

Datum .. november 2014
Status Concept

CONCEPT

CONCEPT

Colofon

Projectleider	Johan de Wit
Volgnummer	2014126954
Opdracht	
Opdrachtgever	Mona Wets, deelprogrammamanager gespecialiseerde zorg
Opdrachtnemer	Johan de Wit, adviseur Zorg Dichtbij
Contactpersoon	Johan de Wit +31 (0)20 797 87 97
Afdeling	Pakket
Auteurs	Marij van Eijndhoven, Juanita Heymans, Marthein Gaasbeek Janzen en Johan de Wit

CONCEPT

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—7

- 1.1 Aanleiding—7
- 1.2 Nederlands Astmacentrum Davos (NAD)—7
- 1.3 Onderzoek en overleg met de beroepsgroepen—8

2 Definitie en prevalentie van (ernstig) astma—9

- 2.1 Gehanteerde begrippen¹—9
 - 2.1.1 Astma—9
 - 2.1.2 Moeilijk behandelbaar astma—9
 - 2.1.3 Ernstig astma—9
- 2.2 Prevalentie—10

3 Wettelijk kader—12

- 3.1 Zorgverzekeringswet (Zvw)—12
- 3.2 Besluit zorgverzekering (Bzv)—12

4 Onderscheiden patiëntengroepen en beoordelingswijze—13

- 4.1 Onderscheiden patiëntengroepen—13
- 4.2 Stand van de wetenschap en praktijk—13

5 Bevindingen en de beoordeling daarvan voor de groep 'overige mensen met astma'—15

- 5.1 Inleiding—15
- 5.2 Bevindingen—15
- 5.3 Beoordeling bevindingen Zorginstituut—16

6 Bevindingen voor de geïdentificeerde subgroep—17

- 6.1 Inleiding—17
- 6.2 Beschrijving subgroep—17
- 6.3 Doel van de interventie—17
 - 6.3.1 Doel van de interventie bij kinderen—17
 - 6.3.2 Doel van de interventie bij volwassenen—18
- 6.4 Cruciale uitkomstmaten—18
- 6.5 Nader onderzoek (in voorbereiding)—18
- 6.6 Rationale van de hooggebergtebehandeling—19

7 Beoordeling bevindingen geïdentificeerde subgroep door het Zorginstituut—21

- 7.1 Inleiding—21
- 7.2 Onderbouwing van de effectiviteit—21
- 7.3 Beoordeling observationeel onderzoek—22
 - 7.3.1 Cruciale en belangrijke uitkomstmaten—22
 - 7.3.2 Bespreking beoordeling literatuur—22
 - 7.3.3 Bespreking per uitkomstmaat—22
 - 7.3.3.1 Medicatiegebruik—22
 - 7.3.3.2 Astma controle vragenlijst—23
 - 7.3.3.3 Cardiopulmonale fitheid—23

- 7.4 Rationale van de hooggebergtebehandeling—24
- 7.5 Samenvattend oordeel van het Zorginstituut—24

8 Conclusies Zorginstituut Nederland—27

- 8.1 Inleiding—27
- 8.2 'Overige mensen met astma'—27
- 8.3 Geïdentificeerde subgroep—27
- 8.4 Nader onderzoek—28

9 Financiële- en uitvoeringsconsequenties—31

10 Reacties belanghebbende partijen—33

- 10.1 Geconsulteerde partijen—33
- 10.2 Ontvangen reacties—33

11 Besluit Zorginstituut Nederland—35

CONCEPT

Samenvatting

Naar aanleiding van een adviesaanvraag van een zorgverzekeraar heeft Zorginstituut Nederland onderzocht of de behandeling van astma in het hooggebergte, in vergelijking met behandeling op zeeniveau, voldoende bewezen effectief is (voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk).

Om deze vraag te beantwoorden is in opdracht van het Zorginstituut een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd door het onderzoeksbureau ME-TA (Medical Evaluation & Technology Assessment). Daarnaast zijn wij in overleg getreden met de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT). De uitkomsten van dit literatuuronderzoek en van het overleg met de beroepsgroepen presenteren wij in dit rapport in samenhang.

Het Zorginstituut stelt, op basis van de overleggen met de beroepsgroepen, vast dat we bij de beoordeling van de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling twee groepen astmapatiënten moeten onderscheiden. Het betreft de door de beroepsgroepen geïdentificeerde subgroep van mensen met ernstig refractair astma voor wie de beroepsgroepen de hooggebergtebehandeling als ultimum remedium beschouwen, en de 'overige mensen met astma'.

Het Zorginstituut concludeert dat voor de groep 'overige mensen met astma' onvoldoende bewijs van voldoende methodologische kwaliteit aanwezig is, om te kunnen concluderen dat de hooggebergtebehandeling, ten opzichte van behandeling op zeeniveau, voldoende bewezen effectief is. De hooggebergtebehandeling heeft tegenwoordig, gelet op het behandelarsenaal dat op zeeniveau beschikbaar is, geen meerwaarde. De hooggebergtebehandeling voor deze groep 'overige mensen met astma' behoort hierdoor niet (langer) tot de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg als bedoeld in artikel 2.4 van het Bzv.

De hooggebergtebehandeling van de door de beroepsgroepen benoemde subgroepen, kinderen en volwassenen met ernstig (refractair) astma, handhaaft het Zorginstituut op dit moment als te verzekeren prestatie. Wij verbinden hieraan wel de voorwaarde dat er nader onderzoek plaatsvindt. Dit onderzoek moet het nu beperkte vertrouwen in de kortetermijntoekomst op de cruciale uitkomstmaten versterken en ook die effecten ook op de langere termijn aantonen. Hieronder lichten wij dit verder toe.

Het gaat hier om de subgroep mensen met ernstig (refractair) astma voor wie de hooggebergtebehandeling een onmiskenbare meerwaarde heeft, namelijk als ultimum remedium. Bij deze subgroep is met de klinische behandeling op zeeniveau geen controle over het astma te verkrijgen en biedt zelfs systemische noodmedicatie, zoals corticosteroiden, onvoldoende effect of geeft schadelijke bijwerkingen. Door de NVK en de NVALT zijn voor deze groep indicatiecriteria opgesteld (bijlagen 2 en 3).

Wij hebben daarom, in aanvulling op het literatuuronderzoek van ME-TA, het beschikbare observationeel onderzoek nader beoordeeld op basis van de GRADE-methodiek, op de door de beroepsgroepen aangegeven wenselijke korte termijn

cruciale uitkomsten. Op grond van deze beoordeling constateren wij dat er bewijs is van laag niveau voor significante (grote) klinisch relevante kortetermijnuitkomsten voor astmacontrole, medicatiegebruik en cardiopulmonale fitheid. Daarbij is ook duidelijk beargumenteerd welke patiënten achteraf non-responders blijken te zijn. Naar het oordeel van het Zorginstituut is er daarmee beperkt vertrouwen in de schattingen van de effecten. Het Zorginstituut verwacht dat aanvullend onderzoek, dat inmiddels in LAN-verband (Long Alliantie Nederland) wordt opgezet, het hierboven genoemde vertrouwen kan versterken. Daarnaast vindt het beperkte vertrouwen ook steun in de onderzoeken naar het veronderstelde werkingsmechanisme van de hooggebergtebehandeling.

Het Zorginstituut adviseert, gehoord zijn Wetenschappelijk Adviesraad, partijen stellig om voor de opzet en uitvoering van dit aanvullend onderzoek een samenwerking aan te gaan met een (academisch) onderzoeksinstituut dat is gespecialiseerd in evaluatieonderzoek, zodat over drie jaar het juiste onderzoek beschikbaar is om de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling aan te tonen. Met name is van belang dat uit dit aanvullende onderzoek blijkt dat de effectiviteit van de langetermijneffecten van de hooggebergtebehandeling in vergelijking met behandeling op zeeniveau vaststaat.

Het Zorginstituut tekent hierbij nog het volgende aan. De hooggebergtebehandeling wordt door de beroepsgroepen geduid als ultimum remedium. Dit betekent naar het oordeel van het Zorginstituut dat klinische behandeling op zeeniveau voorliggend is. Voor kinderen met ernstig refractair astma maakt het Zorginstituut hierop een uitzondering, omdat het een beperkte groep kinderen betreft, waarvoor door de NVK al strikte indicatiecriteria zijn geformuleerd, waaronder enkele eisen die specifiek zien op een eventuele verwijzing voor behandeling in het hooggebergte. Bovendien hebben de expertisecentra voor kinderen al een informele invulling gekregen, waardoor de toepassing van stepped care voor deze patiëntengroep afdoende is gewaarborgd.

In de eerste helft van 2018 beoordeelt het Zorginstituut de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling voor de benoemde subgroep opnieuw.

Opmerking [mp2]: Formaliseren hiervan kan pas als sluitende financiering incl een database is gegarandeerd

Opmerking [mp3]: Dat klopt.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

De aanleiding voor dit standpunt is een adviesaanvraag van een zorgverzekeraar over de stand van de wetenschap en praktijk van de hooggebergtebehandeling in het astmacentrum in Davos.

De zorgverzekeraar constateert dat er in het verleden indicatiecriteria voor astmabehandeling in het hooggebergte zijn vastgesteld.

De zorgverzekeraar doelt daarmee op een rapport dat in 1995 is opgesteld door een werkgroep van het Centraal Begeleidingsorgaan voor Intercollegiale Toetsing (CBO). Volgens dat rapport is een moeilijk behandelbare astma op basis van met name huisstofmijtallergie de hoofdreden om te verwijzen naar het hooggebergte. Als ondanks een zo goed mogelijke behandeling in Nederland, conform de huidige inzichten (1995), het ziektebeeld bij volwassen patiënten met een uitgesproken allergie en hyperreactiviteit onvoldoende onder controle komt, is verwijzing naar het hooggebergte te overwegen.

In 2008 constateerden wij dat de op het rapport van het CBO gebaseerde checklist voor de indicatiestelling niet meer kan worden gehanteerd als een wetenschappelijk gefundeerde indicatierichtlijn. Niet alleen de stand van de wetenschap zelf, maar ook de wijze waarop deskundigen vaststellen wat de stand van de wetenschap inhoudt, heeft zich sinds 1995 verder ontwikkeld. Zo hanteerde het CBO bij het opstellen van haar rapport nog niet de EBRO-normen (evidence based richtlijnontwikkeling).

In ons advies van 2008 gaven wij het volgende aan:

'De checklist kan niet meer gehanteerd worden als indicatierichtlijn. Uitgangspunt voor het bepalen van de medische indicatie voor opname in een astmacentrum is de individuele medische toestand van de verzekerde. Indien na afweging van medisch te behalen resultaten tegen eventuele risico's of schadelijke gevolgen, sprake is van netto gezondheidswinst, is een indicatie voor opname aanwezig. Dit geldt ook voor behandeling en verblijf in het Nederlands Astmacentrum Davos (NAD). De zorgverzekeraar moet dan in het bijzonder afwegen of ambulante begeleiding niet voldoende is.'

De verzekeraar concludeert hieruit terecht dat wij nooit een oordeel hebben gegeven over de stand van wetenschap en praktijk van de hooggebergtebehandeling (Nederlands Astmacentrum Davos). De zorgverzekeraar vraagt of er inderdaad sprake is van een langdurig positief effect van de hooggebergtebehandeling en of deze behandeling inderdaad meer gezondheidswinst oplevert dan dezelfde behandeling in Nederland (zeeniveau).

1.2 Nederlands Astmacentrum Davos (NAD)

Het Nederlands Astmacentrum Davos (NAD) is het restant van het meer dan honderd jaar oude Nederlandse sanatorium in Davos en richtte zich de afgelopen decennia vooral op patiënten met astma en in mindere mate andere chronische longziekten. Het is onderdeel van MEREM (revalidatiecentra in Nederland) en is een Nederlandse instelling gevestigd in Zwitserland. Tot nu toe wordt het NAD, dat zich op 1560 meter hoogte bevindt, door het Zorginstituut nog gezien als één van de tertiaire astmacentra. Door de locatie van het NAD is ambulante behandeling niet

mogelijk.

In eerdere adviezen (Ziekenfondswet) zijn we er van uitgegaan dat sprake was van gebruikelijke zorg in de kring der beroepsgenoten, maar dat hiervoor wel strikte indicatiecriteria golden. Het verblijf op hoogte kan alleen onder de Zvw vallen als er een gericht behandelprogramma aan is gekoppeld. De kosten van behandeling in Davos liggen 40% hoger (bron: NZA) dan de kosten voor intramurale behandeling in een astmacentrum in Nederland (Zwitserse meerkosten, personeel, reiskosten e.d.).

1.3 Onderzoek en overleg met de beroepsgroepen

Wij hebben het onderzoeksbureau ME-TA (Medical Evaluation & Technology Assessment) gevraagd een systematisch literatuuronderzoek uit te voeren naar studies over het effect van astmabehandeling in het hooggebergte. Ook hebben wij dit onderzoeksbureau gevraagd de bestaande richtlijnen over astmabehandeling in het hooggebergte in beeld te brengen.

Het onderzoeksrapport van ME-TA treft u aan als bijlage 1.

Daarnaast heeft overleg plaatsgevonden met vertegenwoordigers van de NVK en de NVALT. Van deze partijen is ook aanvullende informatie ontvangen.

CONCEPT

2 Definitie en prevalentie van (ernstig) astma

2.1 Gehanteerde begrippen¹

2.1.1 Astma

Astma is een longaandoening die wordt gekenmerkt door aanvalsgewijs optredende bronchusobstructie op basis van een verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor allergische (IgE-gemedieerde) en niet-allergische prikkels (inspanning, rook, fijn stof, mist, kou, virale infecties), met als pathologisch substraat een chronische ontstekingsreactie. De eigenschap van de luchtwegen om met een versterkte bronchusobstructie te reageren op de genoemde prikkels, waarop gezonde mensen niet of nauwelijks reageren, wordt bronchiale hyperreactiviteit genoemd (Bron: NHG). Astma is een chronische aandoening van de luchtwegen, die gekenmerkt wordt door symptomen van kortademigheid, piepende ademhaling en variabele luchtwegobstructie. De meeste patiënten met astma reageren goed op behandeling volgens de huidige internationale richtlijnen met inhalatiecorticosteroiden en langwerkende beta-2-mimetica (www.GINasthma.org). Er blijft echter een kleine groep patiënten over die astmaklachten houdt, ondanks hoge doseringen van de standaard astmamedicatie, controle bij de (kinder)longarts en behandeling van comorbiditeit.

2.1.2 Moelijk behandelbaar astma

De term "moeilijk behandelbaar astma" is gereserveerd voor astma dat niet onder controle¹ komt ondanks voorschrijven van hoge doseringen astmamedicatie². Het feit dat het astma niet onder controle komt, kan het gevolg zijn van de ernst van het astma op zich, maar kan ook te wijten zijn aan andere factoren zoals:

- voortdurende slechte therapietrouw;
- psychosociale factoren, dysfunctionele ademhaling, vocal cord dysfunctie e.d.;
- persisterende blootstelling aan allergenen, prikkelende of toxische stoffen in de omgeving;
- onbehandelde of niet optimaal behandelde co-morbiditeit, zoals chronische rhinosinusitis, gastro-oesofageale reflux, obesitas al dan niet met een obstructief slaapapnoe syndroom.

Verwijderd: ie

2.1.3 Ernstig astma

De term "ernstig astma" moet gereserveerd blijven voor patiënten met astma, bij wie alternatieve diagnoses zijn uitgesloten, co-morbiditeit optimaal is behandeld, uitlokkende factoren zo veel mogelijk zijn verwijderd en therapietrouw is geoptimaliseerd. Het gaat dan om patiënten die desondanks slechte controle van hun astma hebben of frequente (≥ 2 per jaar) ernstige exacerbaties onder regelmatig gebruik van hoge doseringen astmamedicatie, of patiënten die slechts controle van hun astma kunnen bereiken met behulp van systemische corticosteroiden en daarbij risico lopen op ernstige bijwerkingen van de behandeling.

De definities zijn in overeenstemming met de internationale consensusbijeenkomst en worden ook gebruikt door de NVALT in de richtlijn: "Diagnostiek en behandeling

¹ Slechte astma controle is gedefinieerd volgens Juniper et al als een score van ≥ 1.5 op de 7-items Asthma Control Questionnaire (ACQ) 2 of een equivalente score op een andere gestandaardiseerde astma controle vragenlijst.

² Hoge dosering astmamedicatie is voor volwassenen gedefinieerd als ≥ 1000 mcg/dag fluticason equivalent en/of dagelijks orale corticosteroiden in combinatie met langwerkende β_2 -agonisten of een ander 'controller' medicament.

van ernstig astma bij volwassenen² [en door de NVK in hun 'consensusrichtlijn astma bij kinderen'\(ref\)](#).

2.2

Prevalentie

In de richtlijn van de NVALT, 'Diagnostiek en behandeling van ernstig astma' wordt het volgende over de prevalentie van ernstig astma weergegeven.

Hoewel astma een aandoening is met een hoge prevalentie (In Nederland 541.900 patiënten met een gediagnosticeerd astma in 2007³), geldt dit niet voor moeilijk behandelbaar astma, waarvan ernstig astma een subpopulatie vormt. Er zijn geen exacte data bekend, maar er wordt geschat dat er in Nederland tussen de 25 en 50 duizend patiënten met moeilijk behandelbaar astma zijn. Daarvan heeft een onbekend, waarschijnlijk klein percentage ernstig astma. Ernstig astma is dan ook een relatief zeldzame aandoening. Het is van belang nauwkeuriger informatie te krijgen over het aantal patiënten met ernstig astma, conform de in deze richtlijn gehanteerde definitie. Behandeling van patiënten met ernstig astma is extra lastig aangezien het om een heterogene groep gaat.

Fenotypering³ speelt daarnaast de afgelopen jaren een toenemend belangrijke rol bij de diagnostiek en behandeling van (ernstig) astma. Het is internationaal evident dat ernstig astma geen enkelvoudig ziektebeeld is. Dit blijkt uit de variëteit van de klinische presentatie, psychologische karakteristieken en resultaten van interventies. Pas recent in 2014 is de internationale ERT/ATS⁴ guideline ernstig astma vastgesteld. Tot op heden was er nationaal en internationaal geen sprake van een eenduidige indeling in ernst van astma. Met het verschijnen van de internationale richtlijn is de verwachting dat dit in de toekomst zal verbeteren.

Recent is door Hekking⁵ et al een studie gepubliceerd: "The Prevalence of adult severe refractory asthma in the Netherlands". Zij hebben een schatting gemaakt met behulp van de farmaciedatabase en geselecteerd op basis van gebruik van hoge dosis astmamedicatie. Er is gecontroleerd voor ernstig astma met behulp van vragenlijsten (ziekenhuisbezoek, exacerbaties en verificatie astmadiagnose). In 3,7% van de volwassen astmapatiënten is er sprake van ernstig refractair astma, prevalentie 10.8 per 10.000 volwassenen. Dit ligt lager dan internationaal in de literatuur wordt gevonden (5-10%). Door de auteurs is aangegeven dat 5-10% de groep moeilijk behandelbaar astma betreffen.

Door de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde is aangegeven dat in de periode 2008-2011 er 265 kinderen geregistreerd zijn (Nederlands Signaleringscentrum Kindergeneeskunde (NSCK) registratie) met persisterend ernstig astma, dit komt neer op 80-100 kinderen per jaar. Voor kinderen geldt dat er bij het overgrote deel van de kinderen met ernstig astma sprake is van astma op basis van allergische basis.

↓ Er zijn in 2008-2012 in totaal 112 kinderen met astma in NAD opgenomen waarvan 30 kinderen (27%; gem. lftd 13,3 jr; 13j-17m; FeNO daling gem. 20 ppb) meer dan 1 maal. In vrijwel alle gevallen (29/30) was de heropname geassocieerd met de ernst van de allergie die op zeeniveau ernstige (recidief) klachten veroorzaken.

³ A phenotype is defined as the composite, observable characteristics of an organism, resulting from interaction between its genetic make-up and environmental influences, which are relatively stable, but not invariable, with time. Phenotyping integrates biological and clinical features, ranging from molecular, cellular, morphological and functional to patient-oriented characteristics with the goal to improve therapy.

Opmerking [b4]: Het betreft hoofdstuk 4, zie bijlage. Een deel van de hele richtlijn is inmiddels herzien (2013), maar niet hoofdstuk 4. In de richtlijn van 2013 wordt wel moeilijk behandelbaar astma gedefinieerd, maar niet de groep waar het hier om gaat (therapie-resistent astma) waarvoor in deze richtlijn geadviseerd wordt te verwijzen naar een astma-expert (lees kinderlongarts)

Opmerking [mp5]: Nagaan, er staan hier 2 x andere cijfers, maar lijkt over zelfde te gaan.

Verwijderd: De afgelopen 5 jaar zijn er jaarlijks 30 kinderen naar Davos verwezen. ¶ Van de 150 opnames in Davos in de afgelopen 5 jaar is 25% van de kinderen vaker dan een keer opgenomen, waarvan de helft 2 keer en de helft vaker dan 2 keer

Cijfers zoals hiervoor vermeld over kinderen, ontvangen we tijdens de consultatie ook graag van de NVALT over volwassenen.

CONCEPT

3 Wettelijk kader

3.1 **Zorgverzekeringswet (Zvw)**

Artikel 10, onder a, bepaalt dat het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico de behoefte aan geneeskundige zorg inhoudt.

Artikel 11, derde lid, bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties nader kunnen worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur is het Besluit zorgverzekering.

3.2 **Besluit zorgverzekering (Bzv)**

In artikel 2.1, tweede lid, van het Bzv is bepaald dat de inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten mede worden bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg.

In artikel 2.1, derde lid van het Bzv is bepaald dat een verzekerde op een vorm van zorg of een dienst slechts recht heeft voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen.

Geneeskundige zorg is één van de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw. Die zorg omvat onder meer zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden (artikel 2.4, eerste lid, Bzv). De astmabehandeling in het hooggebergte valt onder dit artikel.

4 Onderscheiden patiëntengroepen en beoordelingswijze

4.1 Onderscheiden patiëntengroepen

Uit onze overleggen met de beroepsgroepen concludeert het Zorginstituut dat het van belang is om bij de beoordeling van de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling, binnen de totale populatie mensen met astma, twee groepen mensen met astma te onderscheiden.

Er is een subgroep patiënten met ernstig (refractair) astma te identificeren voor wie behandeling in het hooggebergte door de beroepsgroepen als ultimum remedium wordt gezien. Het gaat om een subgroep patiënten die, ondanks maximale behandeling op zeeniveau, onvoldoende astmacontrole bereikt en dientengevolge een hoge ziektelast ervaart, en een groot beroep doet op gezondheidszorg. Voor de subgroep zijn door de beroepsgroepen indicatiecriteria ontwikkeld (zie bijlagen 2 en 3). Voor deze subgroep is het zeer wenselijk dat er een mogelijkheid blijft bestaan voor hooggebergtebehandeling. Onze bevindingen over de hooggebergtebehandeling voor deze subgroep en de beoordeling daarvan presenteren wij in hoofdstuk zes, respectievelijk hoofdstuk zeven.

De tweede groep zijn de mensen met astma die niet tot de hiervoor beschreven subgroep behoren. Deze groep duiden we in dit rapport verder aan als de 'overige mensen met astma'. Onze bevindingen over de hooggebergtebehandeling voor deze groep en onze beoordeling op basis van die bevindingen treft u aan in het hoofdstuk vijf.

4.2 Stand van de wetenschap en praktijk

Om vast te stellen of zorg voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk volgt het Zorginstituut de principes van evidence based medicine (EBM) zoals vastgelegd in het rapport 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk'⁶. Bepalend voor deze keuze is dat EBM de beide elementen die in het criterium zijn opgenomen, wetenschap én praktijk, combineert en dat die samen één geïntegreerde wettelijke maatstaf vormen. Naast internationale literatuur wordt er dus ook rekening gehouden met de gepubliceerde expertopinie.

De EBM-methode richt zich op 'het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal'. Evidence based wil niet zeggen dat er voor alle geneeskundige interventies sprake moet zijn van harde bewijzen of harde eindpunten, maar wel dat de beschikbare evidence systematisch is geselecteerd en op gestructureerde wijze is gewogen en gebruikt. Kern van de methode is dat aan de medisch-wetenschappelijke informatie die is geselecteerd een niveau van bewijskracht wordt toegekend (het toekennen van "levels of evidence"), waardoor een hiërarchie in evidence ontstaat. Kardinaal uitgangspunt bij EBM is verder dat sterke evidence in principe zwakkere evidence verdringt.

Het Zorginstituut volgt bij zijn beoordeling de stappen die de EBM-methode kent. Belangrijke stappen zijn het gestructureerd zoeken naar, en het beoordelen en classificeren van medisch-wetenschappelijke literatuur. Hierbij geldt als uitgangspunt dat er voor een positief standpunt over de effectiviteit van een interventie medisch-wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht voorhanden moeten zijn.

Van het vereiste van zo hoog mogelijke bewijskracht kan het Zorginstituut beargumenteerd afwijken.

Er gelden in dat geval wel een aantal voorwaarden/kanttekeningen:

- de desbetreffende studies en bronnen moeten qua uitkomst consistent en actueel zijn;
- nagegaan moet worden waarom er geen evidence van hoger niveau beschikbaar is;
- er dienen plausibele, zwaarwegende argumenten te zijn waarom geen bewijskracht van het hoogste niveau bestaat.

Er zijn recente internationale ontwikkelingen waarbij wij ons aansluiten. Wij doelen dan op de zogenoemde GRADE-methode. Dat is een nieuwe EBM-manier om de kwaliteit van het beschikbare bewijs voor effectiviteit te beoordelen. Geleidelijk aan hebben wij de GRADE-methodiek, voor onze beoordelingen geïntroduceerd.

GRADE staat voor 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation'. De GRADE-methode verenigt de verschillende aspecten die de kwaliteit van het bewijs bepalen. Met behulp van deze methode kan een inschatting van de kwaliteit van het in totaal verzamelde bewijs worden gegeven, dit wil zeggen de mate van vertrouwen dat het geschatte effect daadwerkelijk bestaat. Een belangrijk kenmerk van de GRADE-classificatie is dat de beschikbare studies, de zogenaamde 'body of evidence', per uitkomstmaat worden verzameld en beoordeeld. Daarbij kan de kwaliteit van RCT's worden afgewaardeerd, respectievelijk de kwaliteit van observationele studies worden opgewaardeerd, afhankelijk van bepaalde, omschreven beoordelingsgronden. Dit bevordert dus zowel de nuance als de transparantie van de beoordeling van de literatuur.

GRADE heeft de volgende niveaus van kwaliteit:

- hoge kwaliteit: er is veel vertrouwen in de schatting van het effect (en verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk het vertrouwen in het gevonden effect niet veranderen);
- middelmatige kwaliteit: er is redelijk vertrouwen in de schatting van het effect (en verder onderzoek kan waarschijnlijk invloed hebben op het vertrouwen in het gevonden effect, en kan mogelijk de schatting van het effect veranderen);
- lage kwaliteit: er is beperkt vertrouwen in de schatting van het effect (en verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op het vertrouwen in het gevonden effect en zal waarschijnlijk de schatting van het effect veranderen);
- zeer lage kwaliteit: er is zeer weinig vertrouwen in de schatting van het effect (de schatting van het effect is zeer onzeker).

5 Bevindingen en de beoordeling daarvan voor de groep 'overige mensen met astma'

5.1 Inleiding

De hooggebergtebehandeling voor astma wordt al sinds lange tijd vergoed vanuit het verzekerde pakket, maar deze behandeling is nog niet eerder beoordeeld volgens het criterium stand van de wetenschap en praktijk.

Zoals is paragraaf 4.1. aangegeven, zijn in dit hoofdstuk onze bevindingen aan de orde voor de groep 'overige mensen met astma'.

5.2 Bevindingen

Het systematische literatuuronderzoek van ME-TA (bijlage 1) identificeerde één systematische review (2013) van behoorlijke kwaliteit, twee niet-gerandomiseerde gecontroleerde studies, beide Nederlandse studies uitgevoerd in het NAD, en 17 case series. In alle studies was er sprake van selectiebias en de onvermijdelijke afwezigheid van blindering. Selectiebias is één van de belangrijkste tekortkomingen van de geïncludeerde studies. In de meeste studies gebeurde de selectie van patiënten in het centrum waar de studie werd uitgevoerd. Waar de selectie in een verwijzend centrum gebeurde, was het niet duidelijk wat de redenen voor exclusie waren. De follow-up was zelden langer dan de duur van de hooggebergtebehandeling. De literatuur over de effectiviteit van astmabehandeling in het hooggebergte is zeer heterogeen, van zeer lage kwaliteit en hoofdzakelijk beperkt tot case series.

Van de 29 gevonden nationale en internationale richtlijnen over de behandeling van astma bevatte enkel de twee Nederlandse richtlijnen van de NVALT en de NVK aanbevelingen over hooggebergtebehandeling. Twee andere (buitenlandse) richtlijnen vermelden kort het bestaan van hooggebergtebehandeling, zonder er echter aanbevelingen over te formuleren. De auteurs van de NVALT-richtlijn concluderen terecht dat de effecten van hooggebergtebehandeling bij volwassen patiënten met ernstig astma tot nu toe niet in gecontroleerde en gerandomiseerde studies onderzocht zijn. De link tussen deze conclusie en de uiteindelijke aanbeveling in de richtlijn dat hooggebergtebehandeling overwogen DIENT te worden bij patiënten met ernstig astma die ondanks optimale medicamenteuze behandeling onvoldoende astmacontrole houden, is niet onderbouwd.

ME-TA concludeert dat:

- er bewijs is van zeer laag niveau dat astmabehandeling in het hooggebergte geen significant groter effect heeft op de FEV1 dan behandeling op zeeniveau bij kinderen en adolescenten met matig tot ernstig astma (EBRO-niveau van bewijskracht B; GRADE niveau: zeer laag);
- er geen literatuur bestaat over het effect van astmabehandeling in het hooggebergte op de FEV1 tot één jaar na terugkeer naar het zeeniveau;
- er bewijs is van zeer laag niveau dat astmabehandeling in het hooggebergte een significant groter effect heeft op de PC20 van histamine dan behandeling op zeeniveau bij kinderen en adolescenten met matig tot ernstig allergisch astma (EBRO-niveau van bewijskracht B; GRADE niveau: zeer laag);
- er is bewijs van zeer laag niveau dat astmabehandeling in het hooggebergte een significant groter effect heeft op de PC20 van AMP dan behandeling op zeeniveau bij kinderen en adolescenten met matig tot ernstig allergisch

astma (EBRO-niveau van bewijskracht B; GRADE niveau: zeer laag). Er bestaat geen literatuur over het effect van astmabehandeling in het hooggebergte op de PC20 tot één jaar na terugkeer naar het zeeniveau.

De NVK en NVALT onderschrijven de conclusie van ME-TA dat er voor de groep 'overige mensen met astma' onvoldoende wetenschappelijk onderzoek van voldoende kwaliteit is uitgevoerd en gepubliceerd over het effect van hooggebergtebehandeling van de groep 'overige mensen met astma'.

5.3 **Beoordeling bevindingen Zorginstituut**

Het Zorginstituut is van oordeel, op basis van de uitkomsten van het onderzoek van ME-TA en van de uitkomsten van de overleggen met de beroepsgroepen, dat er voor de groep 'overige mensen met astma' onvoldoende bewijs is van voldoende methodologische kwaliteit is om te kunnen concluderen dat de hooggebergtebehandeling, ten opzichte van behandeling op zeeniveau, voldoende bewezen effectief is (voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk). De hooggebergtebehandeling heeft tegenwoordig, gelet op het behandelarsenaal dat op zeeniveau beschikbaar is, geen meerwaarde.

In zijn vergadering van 13 oktober 2014 heeft de Wetenschappelijke Adviesraad van het Zorginstituut ingestemd met dit oordeel.

De hooggebergtebehandeling voor de groep 'overige mensen met astma' behoort hiermee niet (langer) tot de te verzekeren prestatie geneeskundig zorg als bedoeld in artikel 2.4 van het Bzv.

6 Bevindingen voor de geïdentificeerde subgroep

6.1 Inleiding

Zoals in paragraaf 4.1 aangegeven, is het naar het oordeel van de NVK en de NVALT van belang om voor de beoordeling van de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling binnen de totale populatie mensen met astma, twee groepen te onderscheiden. In dit hoofdstuk presenteren wij de bevindingen over de subgroep mensen met ernstig (refractair) astma en in hoofdstuk zeven geven wij ons oordeel over deze bevindingen

6.2 Beschrijving subgroep

Er is, naar het oordeel van de beroepsgroepen, binnen de totale groep mensen met astma, een (kleine) subgroep te onderscheiden van patiënten met ernstig (refractair) astma, die ondanks maximale behandeling op een niveau onvoldoende astmacontrole bereiken en diensgevolge een hoge ziektelast ervaren, en een groot beroep doen op de gezondheidszorg. Het gaat hierbij om zowel kinderen als volwassenen. Voor zowel kinderen als volwassenen hebben de beroepsgroepen indicatiecriteria ontwikkeld (zie bijlagen 2 en 3), waarbij ook is aangegeven op welke invulling is, of gaat worden, gegeven aan de rol van de expertisecentra/referentiecentra.

6.3 Doel van de interventie

6.3.1 Doel van de interventie bij kinderen

Het voornaamste doel van de behandeling van het instabiel problematisch astma bij kinderen en jongeren is stabilisatie van het astma met daardoor verbetering van de kwaliteit van leven. De multidisciplinaire behandeling onder gunstige klimatologische omstandigheden van het hooggebergte is erop gericht dat deze kinderen en jongeren na behandeling:

- geen of zo weinig mogelijk klachten hebben (zowel overdag als 's nachts); meetbaar met behulp van de "Asthma Control Questionnaire" Nederlandse versie (ACQ), de "Asthma Control Test" of "Childhood Asthma Control Test", ACT resp. C-ACT, gevalideerde astma controle testen voor kinderen van > 12 jaar, resp 4-11 jaar.
- geen of zo weinig mogelijk beperkingen in hun dagelijkse activiteiten ervaren; meetbaar met behulp van Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) of Pediatric Asthma Caregivers Quality of Life Questionnaire (PACQLQ).
- optimaal kunnen participeren in de normale dagelijkse activiteiten: bijvoorbeeld verbeteren en waar mogelijk normaliseren van de cardiopulmonale fitheid, en waar nodig en mogelijk wegwerken van schoolachterstand en verminderen van schoolverzuim
- een persoonlijk optimale longfunctie (FEV1) hebben en behouden.
- zo min mogelijk astma-aanvallen hebben; zo min mogelijk exacerbatie-medicatie, waaronder corticosteroïdstoortkuren nodig hebben.
- zo min mogelijk medicatie moeten gebruiken en met name geen systemische steroïden in onderhoud nodig hebben.
- geen bijwerkingen van de medicatie ondervinden.

Met opmaak: Nederlands (standaard)

Met opmaak: Nederlands (standaard)

Met opmaak: Nederlands (standaard)

De duur van de behandeling is individueel bepaald en duurt 12 tot 15 weken. Vermindering van ontstekingsparameters en hyperreactiviteit treedt veelal na drie tot vier weken op waardoor medicatieafbouw mogelijk is. Het revalidatieprogramma

bestaat uit educatie, aanleren vaardigheden ten aanzien van symptoomperceptie, exacerbatie/management, medicatie optimalisatie, conditieverbetering, het leren van ademhalingstechnieken en het verbeteren van de therapietrouw. Waar nodig wordt ook opnieuw systeembehandeling ingezet om factoren in de eigen omgeving te minimaliseren (vermijdbare prikkels en gedrag van gezinsleden dat het astma nadelig beïnvloedt).

6.3.2 *Doel van de interventie bij volwassenen*

Door de NVALT is aangegeven dat het doel van de longrevalidatie en hooggebergtebehandeling is:

- vermindering astmaklachten gemeten met de astma control questionnaire (ACQ), naar een ACQ < 1.5;
- geen of zo laag mogelijke beperkingen in de dagelijkse activiteiten, asthma quality of life questionnaire (AQLQ);
- geen of lage dosis systemische steroïden in onderhoud ter voorkoming van lange termijn bijwerkingen;
- verbeteren cardiopulmonale fitheid meetbaar met 6 minuten looptest (6 MWT), een verbetering van 50-70 meter is klinisch relevant.

6.4 **Cruciale uitkomstmaten**

NVK en NVALT geven aan dat, naast de uitkomstmaten die in het onderzoek van ME-TA zijn benoemd, voor de subgroep mensen met ernstig refractair astma vooral waarde moet worden gehecht aan een aantal korte termijn cruciale uitkomsten, zoals de verbetering van de astmacontrole (ACQ/ACT), de cardiopulmonale fitheid en het medicatiegebruik.

Door de beroepsgroepen wordt voor de follow up onder meer verwezen naar de (nog niet gepubliceerde) uitkomsten van de studie van Rijssenbeek-Nouwens. In deze studie zijn alle patiënten met ernstig astma die zijn opgenomen in het NAD (januari 2008-januari 2012) gedurende 12 weken gemonitord op de belangrijkste astma outcome parameters; klachten, kwaliteit van leven, longfunctie, ontstekingsparameters en cardiopulmonale fitheid. Op dit moment vindt er een follow up van dit cohort plaats door middel van vragenlijsten. Twee parameters de ACQ en AQLQ zijn geanalyseerd maar nog niet gepubliceerd. De eerste analyses van de resultaten wijzen op een periode van meer stabiele ziekte ook na afloop van de hooggebergtebehandeling.

Daarnaast wijzen de beroepsgroepen op de patiëntenenquête die is uitgevoerd door de Vereniging Nederland Davos (VND). Hieruit blijkt dat door het carry over effect de medische consumptie afneemt, sociale participatie toeneemt en mogelijkheden tot werkhervatting worden aangegeven.

Naar het oordeel van de beroepsgroepen is het uitvoeren van gerandomiseerd onderzoek niet mogelijk. Dit gelet op het multifactoriële karakter van de hooggebergtebehandeling, de grote impact van opname in het NAD voor gezinnen en omdat het indicatiegebied klein is. Daarnaast is eerder onderzoek vanwege te beperkte patiënteninclusie gestaakt. Die beperkte inclusie was het gevolg van de specifieke voorkeur van patiënten voor behandeling in Davos

6.5 **Nader onderzoek (in voorbereiding)**

De NVK en NVALT werken in LAN-verband (Long Alliantie Nederland) aan een gezamenlijk onderzoeksvorstel om de effectiviteit van de behandeling van ernstig astma voor de geïdentificeerde subgroep robuuster aan te tonen. De eerste opzet van het onderzoeksdesign komt op korte termijn beschikbaar.

Door de NVALT is aangegeven dat evaluatieonderzoek naar de nadere effectiviteit van deze behandeling zou kunnen door systematisch monitoring van ernstig astma patiënten, waarbij vooraf met alle betrokken partijen (patiënten, behandelaars, verzekeraars, het Zorginstituut) de te onderzoeken parameters zijn vastgesteld. Systemische monitoring zou kunnen worden uitgebreid door er case-controls aan toe te voegen die een revalidatieprogramma op zeeniveau zullen krijgen. Voorwaarde voor dit onderzoek is het opzetten van een database voor alle volwassen patiënten en kinderen met ernstig astma in Nederland. Hiervoor wordt een aanvraag geschreven en financiering o.a. bij ZonMW aangevraagd.

Opmerking [mp6]: Hoewel aantallen kinderen klein zijn is database absoluut noodzakelijk, juist in zo'n kleine groep.

Als input voor de werkgroep belast met het opzetten van het toekomstig onderzoek zijn door de NVALT en de NVK de volgende regulier gebruikte uitkomstmaten bij astmaonderzoek geformuleerd:

- Astmacontrole: te meten met de Asthma Control Questionnaire (ACQ);
- Kwaliteit van leven, te meten met de Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ);
- Dagdosid prednison of equivalent van ander systemisch corticosteroid;
- Cardio/pulmonale fitheid te meten met de 6MWT.
- Inflammatoire parameters: FENO, tot eo's perifeer bloed, tot IgE.
- Longfunctie: FEV1, FVC, TLC RV allen uitgedrukt als %predicted en absolute waarden.
- Idealiter tevens:
 - het aantal exacerbaties waarvoor een prednisonstootkuur of equivalent wordt gegeven,
 - werkverzuim ivm astma,
 - ziekenhuisopnames ivm astma,
 - eerste hulp bezoeken ivm en polikliniekbezoek aan de longarts of huisarts ivm astma in het jaar voorafgaand aan de opname.

Met opmaak: Frans (standaard)

Met opmaak: Frans (standaard)

Voor kinderen kan daar aan toegevoegd worden:

- Astmacontrole: te meten met de "Asthma Control Test" of "Childhood Asthma Control Test", ACT resp. C-ACT, gevalideerde astma controle testen voor kinderen van > 12 jaar, resp 4-11 jaar
- Kwaliteit van leven, te meten met de Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) of Pediatric Asthma Caregivers Quality of Life Questionnaire (PACQLQ).
- Cardio/pulmonale fitheid te meten met de 6MWT/ Bruce protocol
- Exacerbaties
- Schoolverzuim

Met opmaak: Nederlands (standaard)

Met opmaak: Nederlands (standaard)

Deze parameters zullen worden gemeten bij opname (baseline values), na 6 en 12 weken tijdens het revalidatieprogramma. Voorgesteld wordt dat follow up metingen op 3-6 en 12 maanden na ontslag kunnen plaatsvinden. De parameters die tijdens opname gemeten worden kunnen aangevuld worden met vaststellen onderhoudsmedicatie op 3-6-12 maanden na ontslag en het aantal exacerbaties waarvoor een prednisonstootkuur wordt gegeven.

6.6 Rationale van de hooggebergtebehandeling

De rationale voor de behandeling in Davos is volgens beroepsgroepen gebaseerd op de afwezigheid of nauwelijks aanwezigheid van allergenen met als belangrijkste de huisstofmijt^{7,8}, daarna boom- en graspollen en schimmels^{9,10} en tenslotte niet-allergene prikkels als luchtverontreiniging (concentratie uitlaatgassen, ozon en fijnstof)^{11,12,13}.

Het ontbreken van deze prikkels levert een directe reductie op van de inflammatoire reactie, waarbij afname van eosinofielen zichtbaar is¹⁴, vermindering van de chronische ontstekingscomponent in de longen¹⁵ en afname van de bronchiale

hyperreactiviteit¹⁶.

Door de NVALT wordt daarnaast aangegeven dat de lucht ijler is op 1500 meter waardoor de partiële zuurstofspanning daalt en mensen dieper moeten ademen, wat bij astmapatiënten leidt tot een afname van de luchtweerstand en minder problemen met ademen^{17,18}.

Door de NVK wordt daarnaast nog aangegeven dat de expositie aan UV straling in het hooggebergte hoger is dan op zeeniveau, wat een toename van Vitamine D geeft. Onvoldoende vitamine D spiegel is geassocieerd met toename hyperreactiviteit, mindere longfunctie en slechtere astmacontrole¹⁸⁻²².

Verwijderd: n

CONCEPT

7 Beoordeling bevindingen geïdentificeerde subgroep door het Zorginstituut

7.1 Inleiding

In dit hoofdstuk geven wij ons oordeel over de bevindingen voor de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling voor de door de beroepsgroepen benoemde subgroep, op grond van de wenselijke cruciale uitkomstmaten. Het gaat hier om de subgroep voor wie de hooggebergtebehandeling een onmiskenbare meerwaarde heeft, namelijk als ultimum remedium. Bij de gedefinieerde groep is met de klinische behandeling op zeeniveau geen controle over het astma te verkrijgen en biedt zelfs systemische noodmedicatie, zoals corticosteroiden, onvoldoende effect of geeft schadelijke bijwerkingen. De door de beroepsgroepen ontwikkelde indicatiecriteria voor deze subgroep zijn opgenomen als bijlage 2 en 3.

7.2 Onderbouwing van de effectiviteit

De hooggebergtebehandeling is voor de geïdentificeerde subgroep van ernstig refractair astma patiënten (van zowel kinderen als volwassenen) een ultimum remedium. De behandeling heeft een multifactorieel karakter. De interventie bestaat namelijk uit verschillende componenten die los van elkaar de verschillende uitkomsten (zoals gedefinieerd in de O van de PICO, bijlage 1) beïnvloeden. Sommige van deze componenten kunnen niet of moeilijker gestandaardiseerd worden omdat de behandeling individueel steeds wordt bijgesteld. Dit multifactoriële individuele karakter van de hooggebergtebehandeling maakt dat zowel het verkrijgen van een controlegroep als het randomiseren moeilijk uitvoerbaar is.

De plaats van de interventie is mede onderdeel van de hooggebergtebehandeling en is van tevoren bekend waardoor blinding van patiënten en behandelaars dus geen mogelijkheid is.

Het blinderen van effectbeoordelaars is wel mogelijk. Er is ook geen equipose, omdat de behandelaars eigenlijk niet twijfelen aan het effect van een hooggebergtebehandeling bij een subgroep van patiënten.

In een eerder onderzoek is ook al gebleken dat randomiseren niet mogelijk was, gezien de specifieke voorkeur voor behandeling in Davos of in Nederland. Dat onderzoek is gestopt vanwege de te beperkte patiënteninclusie.

Het indicatiegebied, daar waar het de groep ernstige refractaire astma betreft, is klein, vooral bij kinderen. Daarmee is het randomiseren en vinden van een gematchte controlegroep moeilijk en beperkt.

Op basis van bovenstaande overwegingen, constateren wij dat randomiseren voor hooggebergtebehandeling voor de subgroep ernstig astmapatiënten niet goed mogelijk is. Blinding van patiënt en behandelaar is niet mogelijk, blinderen van de effectbeoordelaar is mogelijk en gewenst. Het vinden van een gematchte controlegroep is, mede gezien het kleine indicatiegebied, moeilijk.

Om deze reden hebben wij het observationeel onderzoek passend geacht en nader bestudeerd bij de beoordeling van de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling voor de geïdentificeerde subgroep.

7.3 Beoordeling observationeel onderzoek

7.3.1 *Cruciale en belangrijke uitkomstmaten*

Bij de subgroep patiënten met een ernstig refractair astma bij wie hooggebergtebehandeling als ultimum remedium geldt, zijn de cruciale korte termijn uitkomstmaten het tot rust komen van het astma (gemeten met de ACQ) en het staken of verminderen van prednisongebruik, om het revalideren te kunnen beginnen. Immers, het lukte niet bij het behandelen op zeeniveau om het astma onder controle te krijgen. Daarbij is ook de cardiopulmonale fitheid meetbaar met de zes minuten looptest (6 MWT) een belangrijke uitkomst.

Deze hierboven genoemde uitkomsten zijn eveneens cruciaal op de lange termijn (carry over effect), met daarnaast kwaliteit van leven en andere belangrijke uitkomsten, zoals de longfunctie en de inflammatoire parameters.

7.3.2 *Bespreking beoordeling literatuur*

Uit de ME-TA analyse blijken in totaal zeven studies^{16,23-28} te rapporteren over de effectiviteit van de astmabehandeling in het hooggebergte op de cruciale en belangrijke uitkomsten; het op de korte termijn tot rust komen van het astma (gemeten met de ACQ), het geheel staken of verminderen van prednisongebruik en 6MWT, waardoor het revalideren kan beginnen. De subgroep van geïncludeerde patiënten komt in drie studies²³⁻²⁵ overeen met de subgroep ernstig (refractair) astma zoals benoemd door de NVK en de NVALT. In de twee overige studies zijn er ook patiënten met matig ernstig astma geïncludeerd en in twee studies is de ernst niet goed beschreven.

Vijf van de zeven studies betreffen studies bij kinderen met allergisch astma; twee studies betreffen volwassenen met allergisch en niet-allergisch astma^{25,27}. De totale populatie met een ernstig niet-allergische astma bedraagt (slechts) 79 patiënten. De studies betreffen één gecontroleerde studie en zes case series.

7.3.3 *Bespreking per uitkomstmaat*

7.3.3.1 Medicatiegebruik

De Grading van de studies komt in de ME-TA analyse uit op zeer laag. Dit omdat sprake is van case series met een totale kleine groep patiënten. De risk of bias wordt daardoor als zeer ernstig gescoord, wat tot de kwalificatie zeer laag leidt. Door de downgrading kan er vanwege afspraken binnen de GRADE-methodiek niet geüpgrade worden, terwijl er wel grote en klinische relevante effecten aanwezig zijn.

De uitkomsten op het medicatiegebruik zijn weliswaar wisselend beschreven in de studies, echter in de studie van Rijssenbeek²⁵ die een volwassen populatie, met zowel allergisch als niet-allergisch astma heeft geïncludeerd, die grote overeenkomsten vertoont met de gedefinieerde subgroep ernstig refractair astma, blijkt dat er grote effecten worden gerapporteerd in afname van het gebruik van orale corticosteroiden. Namelijk dat 48% van de groep met een allergische constitutie en 36% van de patiënten zonder allergische constitutie compleet kon stoppen met het gebruik van orale medicatie. Dit terwijl het een groep patiënten betreft die vooraf volledig corticosteroid afhankelijk was. Ook nam de mediane dosis significant af bij de groep die niet kon stoppen met het gebruik van orale corticosteroiden.

Deze trend wordt bevestigd in de studie van Boner²⁸ en van Peroni et al²⁶. Ook in de deze studies kon binnen een maand volledig gestopt worden met het gebruik van orale corticosteroiden. In de studie van Spielberg²⁷ wordt één jaar na ontslag gerapporteerd over een afname van het prednison gebruik van 2.87 tabletten naar

1.56 tabletten van vijf mg per dag, wat niet alleen een significante, maar ook een klinisch relevante afname is.

Wij concluderen dat er in deze studies sprake is van grote en ook klinisch relevante effecten die objectief te meten zijn.

De grading van "very low quality" komt daardoor in een ander daglicht te staan en dient naar het oordeel van het Zorginstituut te worden omgezet worden naar "low quality".

7.3.3.2 Astma controle vragenlijst

Er zijn drie studies die rapporteren over de astma controle gemeten met de Astma Controle vragenlijst (ACQ) en de Astma Control Test (ACT). Van deze drie studies zijn er twee uitgevoerd bij kinderen^{23,24} en een bij volwassenen²⁵. De twee studies bij kinderen hebben kinderen met allergisch astma geïncludeerd die grote overeenkomsten hebben met de subgroep zoals gedefinieerd. De studie bij volwassenen betreft volwassenen met ernstig astma zowel allergisch en niet-allergisch astma. Daarbij is er één gecontroleerde studie²³.

De ACT veranderde significant en klinisch relevant namelijk 6,6 vs 9.6, $p < 0,001$ in de Davosgroep en 6,0 vs 7,1, $p < 0,002$ op zeeniveau. Deze significante en klinische relevante verbetering wordt bevestigd met de ACQ in de twee case-series. In de Rijsenbeek studie in de allergiegroep 3,0 vs 1,6, $p < 0,001$ en in de niet allergische groep patiënten 3,3 vs 1,8, $p < 0,001$. In de Adema studie: 1,63 vs 0,92 $p < 0,01$. GRADE kwaliteit van bewijs laag (zie tabel hieronder)

Er zijn geen effecten beschreven één jaar na terugkeer uit het hooggebergte.

Author(s):
Date: 2014-09-16
Question: Should Hoogegebergtebehandeling vs Behandeling op zeeniveau be used for ernstig refractair astma?
Settings: derde lijn
Bibliography: Verkleij 2013

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment				No of patients		Effect		Quality	Importance	
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hoogegebergtebehandeling	Behandeling op zeeniveau	Relative (95% CI)	Absolute			
astma controle (measured with: ACQ of C-ACT; Better indicated by higher values)													
1	observational studies ¹	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ²	none ³	99	35	-	-	mean 9.6 higher (0 to 0 higher)	LOW	CRITICAL

¹ case-control

² in totaal slechts 134 patiënten

³ upgraden wel grote klinisch relevante effecten. Ondersteuning in de case series

7.3.3.3 Cardiopulmonale fitheid

Twee case series^{24,25} rapporteren over de cardiopulmonale fitheid aan de hand van de 6MWT. De patiëntengroep in deze studies is zeer goed vergelijkbaar met de gedefinieerde subgroep. Er was in beide studies sprake van klinisch relevante verbeteringen bij week 10 en 12. Namelijk in de allergie groep bij 516 m vs 636m na behandeling, $p < 0,001$ en in de niet allergie groep 430 m vs 575m na behandeling $p < 0,001$. In de Adema studie van 798 m naar 972m. En in één studie zelfs nog een klinisch relevante verbetering zes maanden na afloop van de behandeling. GRADE-kwaliteit van bewijs is laag (zie onderstaande tabel).

Author(s): Rijssenbeek-Nouwens 2022 en Adema 2009
 Date: 2014-09-16
 Question: Should Hooggebergte behandeling vs zeeniveau be used for ernstig refractair astma?
 Settings: 3e lijn
 Bibliography:

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hooggebergte behandeling	Zeeniveau	Relative (95% CI)	Absolute		
cardiopulmonale fitheid (measured with: 6 minutenlooptest (6MWT); Better indicated by lower values)												
2	observational studies ¹	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ²	none ³	151	-	-	-	⊖⊖⊖ LOW	CRITICAL

¹ case series
² in totaal 150 patienten
³ er kan niet worden geupgraded, echter effecten zijn niet alleen significant maar ook klinisch relevant

7.4 Rationale van de hooggebergtebehandeling

De NVK en de NVALT geven aan dat voor de subgroep behandeling in het hooggebergte een laatste kans kan bieden. Het gaat hierbij om patiënten die conform de richtlijn alle voorliggende behandelingen hebben ondergaan maar daar geen baat bij hebben gehad. Cruciale uitkomstenmaten van deze subgroep zijn de verbetering, ook op korte termijn, van de astmacontrole (ACQ, ACT), de afname van het medicatiegebruik en de cardiopulmonale fitheid.

Het Zorginstituut constateert op basis van de informatie van de beroepsgroepen, dat er sprake is van een biologisch plausibel verband tussen de pathofysiologie van de aandoening en de rationale van de interventie. Astma is een longaandoening die wordt gekenmerkt door aanvalsgewijs optredende bronchusobstructie op basis van een verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor allergische (IgE-gemedieerde) en niet-allergische prikkels (inspanning, rook, fijn stof, mist, kou, virale infecties), met als pathologisch substraat een chronische ontstekingsreactie. De eigenschap van de luchtwegen om met een versterkte bronchusobstructie te reageren op de genoemde prikkels waarop gezonde mensen niet of nauwelijks reageren, wordt bronchiale hyperreactiviteit genoemd (Bron: NHG). De rationale voor de behandeling in Davos is gebaseerd op de afwezigheid of nauwelijks aanwezigheid van allergenen met als belangrijkste de huisstofmijt, daarna boom- en graspollen en schimmels en tenslotte niet allergene prikkels als luchtverontreiniging (concentratie uitlaatgassen, ozon en fijnstof). Door het ontbreken van deze allergenen en prikkels is er een reductie van de inflammatoire reactie waaronder vermindering van de chronische ontstekingscomponent in de longen en afname van bronchiale hyperreactiviteit. Daarnaast veroorzaakt de ijlere lucht op 1500 meter dat de partiële zuurstofspanning daalt waardoor mensen dieper moeten ademen, bij astmapatiënten leidt dit tot een afname van de luchtweerstand waardoor zij minder problemen ervaren met ademhalen. Ook de hogere expositie aan UV-straling in het hooggebergte ontstaat een toename van vitamine D. Onvoldoende vitamine D-spiegel is geassocieerd met toename hyperreactiviteit mindere longfunctie en slechtere astmacontrole.

7.5 Samenvattend oordeel van het Zorginstituut

Het Zorginstituut is van oordeel dat voor de beroepsgroepen geïdentificeerde subgroep (mensen met ernstig (refractair) astma), het uitvoeren van gerandomiseerd onderzoek niet goed mogelijk is.

Wij hebben daarom voor de beoordeling van de effectiviteit van hooggebergtebehandeling bij deze subgroep, het observationele onderzoek (uit de META-analyse) beoordeeld op de aangegeven wenselijke korte termijn cruciale uitkomsten: medicatiegebruik en vooral prednison afhankelijkheid, astma controle (ACQ) en cardiopulmonale fitheid (6MWT), die beter dan de FEV₁ en de PC20 de

beoordeling van de effectiviteit van hooggebergtebehandeling voor de subgroep weergeven.

Er is bewijs van laag niveau voor significante (grote) klinisch relevante korte termijnuitkomsten voor astmacontrole, medicatiegebruik en cardiopulmonale fitheid. Daarbij is ook duidelijk beargumenteerd welke van de patiënten achteraf non-responders blijken te zijn. Er is daarmee beperkt vertrouwen in de schattingen van de effecten.

Het feit dat de wetenschappelijk verenigingen voor de subgroep hebben beargumenteerd waarom zij hooggebergtebehandeling als een effectieve behandelmethode beschouwen, hetgeen zij door middel van aanvullend onderzoek in LAN-verband (Long Alliantie Nederland) robuuster willen onderbouwen, sterkt het vertrouwen dat dit nadere onderzoek de verwachte effecten, ook op langere termijn, zal laten zien op de relevante uitkomstmaten.

Het beperkte vertrouwen vindt ook steun in onderzoeken naar het veronderstelde werkingsmechanisme van hooggebergtebehandeling. De afwezigheid van allergenen, pollen, en andere niet-allergene prikkels zoals (fijnstof, uitlaatgassen) en de ijlere lucht die zorgen samen voor een directe reductie van de inflammatoire reactie ^{7,8, 9,10, 11, 12,13, 14, 15 en 16}.

Het Zorginstituut handhaaft op dit moment de hooggebergtebehandeling als te verzekeren prestatie. Wij verbinden hieraan wel de voorwaarde dat er nader onderzoek plaatsvindt. Dit onderzoek moet het nu beperkte vertrouwen in de kortetermijnuitkomsten op de cruciale uitkomstmaten versterken en ook die effecten ook op de langere termijn aantonen.

In zijn vergadering van 13 oktober 2014 heeft de Wetenschappelijke Adviesraad zijn steun uitgesproken voor deze beoordeling van het passend bewijs en voor de conclusie die het Zorginstituut hieraan verbindt.

8 Conclusies Zorginstituut Nederland

8.1 Inleiding

Op basis van zijn beoordeling in de hoofdstukken vijf en zeven, formuleert het Zorginstituut in dit hoofdstuk zijn conclusies over de effectiviteit van de behandeling van astma in het hooggebergte. Het Zorginstituut geeft eerst zijn conclusie voor de groep 'overige mensen met astma' en daarna zijn conclusie over de door de beroepsgroepen geïdentificeerde subgroep.

8.2 'Overige mensen met astma'

Het Zorginstituut concludeert dat behandeling in het hooggebergte, in vergelijking met behandeling op zeeniveau, voor de 'overige mensen met astma', niet voldoende bewezen effectief is.

Er is onvoldoende bewijs van voldoende methodologische kwaliteit om te kunnen concluderen dat de hooggebergtebehandeling voor de groep 'overige mensen met astma' voldoende bewezen effectief is (voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk). De hooggebergtebehandeling heeft tegenwoordig, gelet op het behandelarsenaal dat op zeeniveau beschikbaar is, geen meerwaarde.

De hooggebergtebehandeling behoort voor de groep 'overige mensen met astma' niet (langer) tot de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg als bedoeld in artikel 2.4 van het Bzv.

8.3 Geïdentificeerde subgroep

De hooggebergtebehandeling van de door de beroepsgroepen benoemde subgroep, kinderen en volwassenen met ernstig (refractair) astma, handhaaft het Zorginstituut op dit moment als te verzekeren prestatie geneeskundige zorg als bedoeld in artikel 2.4 van het Bzv. Wij verbinden hieraan wel de voorwaarde dat er nader onderzoek plaatsvindt. Dit onderzoek moet het nu beperkte vertrouwen in de kortetermijntuitkomsten op de cruciale uitkomstmaten versterken en ook die effecten ook op de langere termijn aantonen. Hieronder lichten wij dit toe.

Het gaat hier om de subgroep mensen met ernstig (refractair) astma voor wie de hooggebergtebehandeling een onmiskenbare meerwaarde heeft, namelijk als ultimum remedium. Bij deze subgroep is met de klinische behandeling op zeeniveau geen controle over het astma te verkrijgen en biedt zelfs systemische noodmedicatie, zoals langdurig gebruik van orale corticosteroiden, onvoldoende effect of geeft schadelijke bijwerkingen. Met name bij kinderen is langdurig oraal corticosteroïdengebruik niet gewenst, gezien de effecten op de groei en ontwikkeling. Door de NVK en de NVALT zijn voor deze groep indicatiecriteria opgesteld (bijlagen 2 en 3).

Het Zorginstituut concludeert dat er bewijs is van laag niveau voor significante (grote) klinische relevante kortetermijntuitkomsten voor astmacontrole, medicatiegebruik en cardiopulmonale fitheid. Daarbij is ook duidelijk beargumenteerd welke van de patiënten achteraf non-responders blijken te zijn. Er is daarmee beperkt vertrouwen in de schattingen van de effecten.

Het feit dat de wetenschappelijk verenigingen voor de subgroep hebben beargumenteerd waarom zij hooggebergtebehandeling als een effectieve behandelingsmethode beschouwen, hetgeen zij door middel van aanvullend onderzoek

in LAN-verband (Long Alliantie Nederland) robuuster willen onderbouwen, sterkt het vertrouwen dat dit nadere onderzoek de verwachte effecten, ook op langere termijn, zal laten zien op de relevante uitkomstmaten.

Het beperkte vertrouwen vindt ook steun in onderzoeken naar het veronderstelde werkingsmechanisme van hooggebergtebehandeling.

Het Zorginstituut tekent hierbij het volgende aan.

De behandeling in het hooggebergte wordt door de beroepsgroepen beschouwd als ultimum remedium. Dit betekent naar het oordeel van het Zorginstituut dat klinische behandeling op zeeniveau voor de subgroep in principe voorliggend is aan behandeling in het hooggebergte.

Voor wat betreft deze voorliggendheid maakt het Zorginstituut onderscheid tussen kinderen en volwassenen die tot de subgroep behoren.

Voor volwassenen kan de hooggebergtebehandeling alleen ten laste van de zorgverzekering plaatsvinden, wanneer klinische behandeling op zeeniveau onvoldoende succesvol is gebleken en geen sprake is van non-response bij eerdere behandeling in het hooggebergte. Mogelijk kan hierin op termijn verandering optreden, als uit onderzoek blijkt dat in het kader van stepped care de klinische behandeling op zeeniveau voor sommige patiënten geen meerwaarde heeft. Het is dan in ieder geval noodzakelijk dat de expertisecentra voor astmazorg voor volwassenen (zie bijlage 3) in Nederland zijn geïmplementeerd en dat de manier waarop stepped care specifiek wordt toegepast in de praktijk in een richtlijn is uitgewerkt.

Voor kinderen uit de subgroep mensen met ernstig (refractair) astma hoeft, in het kader van stepped care, behandeling op zeeniveau niet voorliggend hoeft te zijn aan behandeling in het hooggebergte, ondanks het feit dat de hooggebergtebehandeling door de beroepsgroep wordt beschouwd als ultimum remedium. Het gaat op jaarbasis om een beperkte groep kinderen (ongeveer 30), waarvoor door de NVK al strikte indicatiecriteria zijn geformuleerd, waaronder enkele eisen die specifiek zien op verwijzing voor behandeling in het hooggebergte. Voor kinderen met ernstig astma is bovendien de rol van de expertisecentra al ingevuld. De kinderlongartsen, gespecialiseerde kinderartsen die een 2,5 jarige vervolgopleiding kinderlongziekten hebben gevolgd en als zodanig bij de NVK geregistreerd staan, die werken in 15-20 ziekenhuizen vervullen deze rol (zie bijlage 2).

8.4 Nader onderzoek

Partijen die betrokken zijn bij de astmazorg werken in LAN-verband (Long Alliantie Nederland) gezamenlijk aan een onderzoeksvoorstel om de effectiviteit (ook op langere termijn) van de astmabehandeling in het hooggebergte (vergeleken met behandeling op zeeniveau) wetenschappelijk robuuster te onderbouwen voor de subgroep mensen met ernstig (refractair) astma.

Het Zorginstituut constateert dat de 'body of evidence' van de kortetermijnuitkomstmaten met name bestaat uit studies van mensen met allergisch ernstig refractair astma en in mindere mate op mensen met niet-allergisch ernstig refractair astma. In het onderzoek dat nu in voorbereiding is, zullen deze uitkomsten nadrukkelijk ook moeten worden aangetoond voor de mensen met niet-allergische ernstig (refractair) astma.

Gehoord zijn Wetenschappelijke Adviesraad, adviseert het Zorginstituut stellig om

hierbij de samenwerking aan te gaan met een (academisch) onderzoeksinstituut dat gespecialiseerd is in evaluatieonderzoek. Dit zodat over drie jaar het juiste onderzoek beschikbaar is om de effectiviteit van de hooggebergtebehandeling aan te tonen.

Begin 2018 zal het Zorginstituut een nieuwe beoordeling doen. Wij verwachten dat de uitkomsten van het nadere onderzoek dan beschikbaar zijn én dat de voorlopige resultaten van de studie van Rijssenbeek-Nouwens worden bevestigd in een publicatie.

CONCEPT

9 Financiële- en uitvoeringsconsequenties

Krijgt invulling tijdens de consultatiefase.
Overgangsrecht?
Uitvoeringsaspecten?

CONCEPT

10 Reacties belanghebbende partijen

10.1 Geconsulteerde partijen

- Long Alliantie Nederland
- Longfonds
- Nederlandse Patiënten en Consumenten Federatie
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Vereniging Nederland Davos
- Zorgverzekeraars Nederland

10.2 Ontvangen reacties

CONCEPT

11 Besluit Zorginstituut Nederland

CONCEPT

Literatuurlijst

1. International consensus meeting on the definition and diagnosis of severe asthma gehouden in Amsterdam. 2009
2. NVALT. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van ernstig astma. 2013
3. RIVM. Nationaal Kompas Volksgezondheid. 2014. Geraadpleegd in Oct. 2014 via <http://www.nationaalkompas.nl/>.
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
5. Hekking PP, Wener RR, Bouvy ML, et al. The Prevalence Of Adult Severe Refractory Asthma In The Netherlands. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:A1288.
6. CVZ. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. Diemen, 2007. Rapportnr. 254.
7. Vervloet D, Penaud A, Razzouk H, et al. Altitude and house dust mites. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:290-6.
8. Spieksma FT, Zuidema P, Leupen MJ. High altitude and house-dust mites. *Br Med J* 1971;1:82-4.
9. Neas LM, Dockery DW, Burge H, et al. Fungus spores, air pollutants, and other determinants of peak expiratory flow rate in children. *Am J Epidemiol* 1996;143:797-807.
10. Burge HA. An update on pollen and fungal spore aerobiology. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:544-52.
11. Brunekreef B, Hoek G. The relationship between low-level air pollution exposure and short-term changes in lung function in Dutch children. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1993;3 Suppl 1:117-28.
12. Graveland H, Van Roosbroeck SAH, Rensen WM, et al. Air pollution and exhaled nitric oxide in Dutch schoolchildren. *Occup Environ Med* 2011;68:551-6.
13. Downs SH, Schindler C, Liu LJS, et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med* 2007;357:2338-47.
14. Simon HU, Grotzer M, Nikolaizik WH, et al. High altitude climate therapy reduces peripheral blood T lymphocyte activation, eosinophilia, and bronchial obstruction in children with house-dust mite allergic asthma. *Pediatr Pulmonol* 1994;17:304-11.
15. Huss-Marp J, Kramer U, Eberlein B, et al. Reduced exhaled nitric oxide values in children with asthma after inpatient rehabilitation at high altitude. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:471-2.
16. Grootendorst DC, Dahlen SE, Van Den Bos JW, et al. Benefits of high altitude allergen avoidance in atopic adolescents with moderate to severe asthma, over and above treatment with high dose inhaled steroids. *Clin Exp Allergy* 2001;31:400-8.
17. Palmer BF. Physiology and pathophysiology with ascent to altitude. *Am J Med Sci* 2010;340:69-77.
18. Skloot G, Permutt S, Togias A. Airway hyperresponsiveness in asthma: a problem of limited smooth muscle relaxation with inspiration. *J Clin Invest* 1995;96:2393-403.
19. Sandhu MS, Casale TB. The role of vitamin D in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:191-9.
20. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:52-8.
21. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2005;128:3792-8.
22. Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:765-71.
23. Verkleij M, van de Griendt E-J, Kaptein AA, et al. The prospective association between behavioural problems and asthma outcome in young asthma patients. *Acta Paediatr* 2013;102:504-9.
24. Adema AY, Verwij H, Klijn PHC, et al. Effect kortdurende opname in hooggebergtekiniek.

Met opmaak: Nederlands (standaard)

Met opmaak: Engels (Groot-Brittannië)

Met opmaak: Engels (Groot-Brittannië)

Met opmaak: Engels (Groot-Brittannië)

Met opmaak: Engels (Groot-Brittannië)

Met opmaak: Engels (Groot-Brittannië)

Met opmaak: Engels (Groot-Brittannië)

Met opmaak: Engels (Groot-Brittannië)

Met opmaak: Engels (Groot-Brittannië)

Tijdschr Kindergeneeskd` 2009;77:30-6.

25. Rijssenbeek-Nouwens LH, Fieten KB, Bron AO, et al. High-altitude treatment in atopic and nonatopic patients with severe asthma. *Eur Respir J* 2012;40:1374-80.
26. Peroni DG, Piacentini GL, Costella S, et al. Mite avoidance can reduce air trapping and airway inflammation in allergic asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 2002;32:850-5.
27. Spielberg B, Folgering HT, Sterk PJ, et al. Peak Expiratory Flow Rate, Symptom Score, and Medical Use in Patients With Asthma or Chronic Airflow Limitation Before and 1 Year After a Stay in the Alpine Climate. *J Cardiopulm Rehabil Prevent* 1994;14:391-8.
28. Boner AL, Niero E, Antolini I, et al. Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in asthmatic children with house dust mite allergy during prolonged stay in the Italian Alps (Misurina, 1756 m). *Ann Allergy* 1985;54:42-5.

Met opmaak: Italiaans (standaard)

Met opmaak: Italiaans (standaard)

Met opmaak: Italiaans (standaard)

Met opmaak: Italiaans (standaard)

Met opmaak: Italiaans (standaard)

Met opmaak: Italiaans (standaard)

Met opmaak: Italiaans (standaard)

Met opmaak: Italiaans (standaard)

CONCEPT

Astma bij kinderen



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

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



Astma bij kinderen

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

Opgesteld te Hilversum op 3 oktober en 23 november 2007

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

Colofon

Astma bij kinderen

herziene richtlijnen van de Sectie Kinderlongziekten van de NVK

ISBN/EAN: 978-90-9023508-0

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

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

Alle rechten voorbehouden.

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

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

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

Inhoudsopgave

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

Voorwoord

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

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

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

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

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

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

Werkgroepleden en auteurs

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

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

1. Preventie van astma bij kinderen

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

Samenvatting belangrijkste veranderingen ten opzichte van 2002:

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

Wetenschappelijke verantwoording

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

Primaire preventie van de ontwikkeling van astma

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conclusies - primaire preventie

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

Aanbevelingen - primaire preventie

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

Beloop van astma en secundaire preventie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conclusies - secundaire preventie

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

Aanbevelingen - secundaire preventie

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

Lacunae:

T.a.v. primaire preventie:

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

T.a.v. secundaire preventie:

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

2. Diagnostiek naar astma bij kinderen

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

Samenvatting belangrijkste veranderingen ten opzichte van 2002

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

Wetenschappelijke verantwoording

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

Definitie van astma

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

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

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

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

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

Prevalentie

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

Diagnostiek

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

Anamnese

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

Lichamelijk onderzoek

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

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

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

Differentiaaldiagnostische overwegingen

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

Alternatieve diagnoses

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

Astma-verergerende comorbiditeit

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

Conclusies - definitie, anamnese en lichamelijk onderzoek

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

Aanbevelingen - definitie, anamnese en lichamelijk onderzoek

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

Longfunctieonderzoek

Het longfunctieonderzoek bij astma heeft betrekking op:

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

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

Niveau van longfunctie

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

Spontane variabiliteit van longfunctie

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

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

Reactie op luchtwegverwijders en -constrictoren

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

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

Conclusies - longfunctieonderzoek

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

Aanbevelingen - longfunctieonderzoek

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

Inflammometrie

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

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

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

Conclusies - inflammometrie

Bij het stellen van de diagnose astma

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

Aanbeveling - inflammometrie

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

Aanvullend onderzoek naar allergie

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

Tot slot alles samen: symptomen, longfunctie en inflammometrie

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

Conclusies - samenhang symptomen, longfunctie en inflammometrie

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

Aanbeveling - samenhang symptomen, longfunctie en inflammometrie

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

Lacunés

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

Implementatie

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

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

3. Medicamenteuze onderhoudsbehandeling

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

Samenvatting van de belangrijkste veranderingen ten opzichte van 2002

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

Gebruikte afkortingen

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

Wetenschappelijke verantwoording

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

Stap 1: alleen kortwerkende luchtwegverwijders zo nodig

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

Stap 2: Inhalatiecorticosteroïden

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

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

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

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

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

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

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

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

Conclusies - Inhalatiecorticosteroiden

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

Aanbevelingen - Inhalatiecorticosteroiden

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

Toedieningsvormen en inhalatietechnieken

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

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

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

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

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

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

HFA=hydrofluoroalkaan

CFK=chloorfluorocarbon

MMAD= medium mass aërodynamische diameter

PIF= piek inspiratoire flow

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

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

Aanbevelingen - ICS dosisequivalentie

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

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

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

Conclusies - toedieningsvormen en inhalatietechnieken

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

Aanbevelingen - toedieningsvormen en inhalatietechnieken

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

Stap 3: onvoldoende astmacontrole met een normale dosis ICS

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

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

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

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

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

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

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

Conclusies- langwerkende beta-2-agonisten

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

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

Aanbevelingen - langwerkende beta-2-agonisten

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

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

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

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

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

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

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

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

Conclusies - Leukotriëne receptorantagonist

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

Aanbevelingen - "stap 3"

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

De behandeling van inspanningsastma

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

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

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

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

Aanbevelingen - inspanningsastma

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

Lacunae:

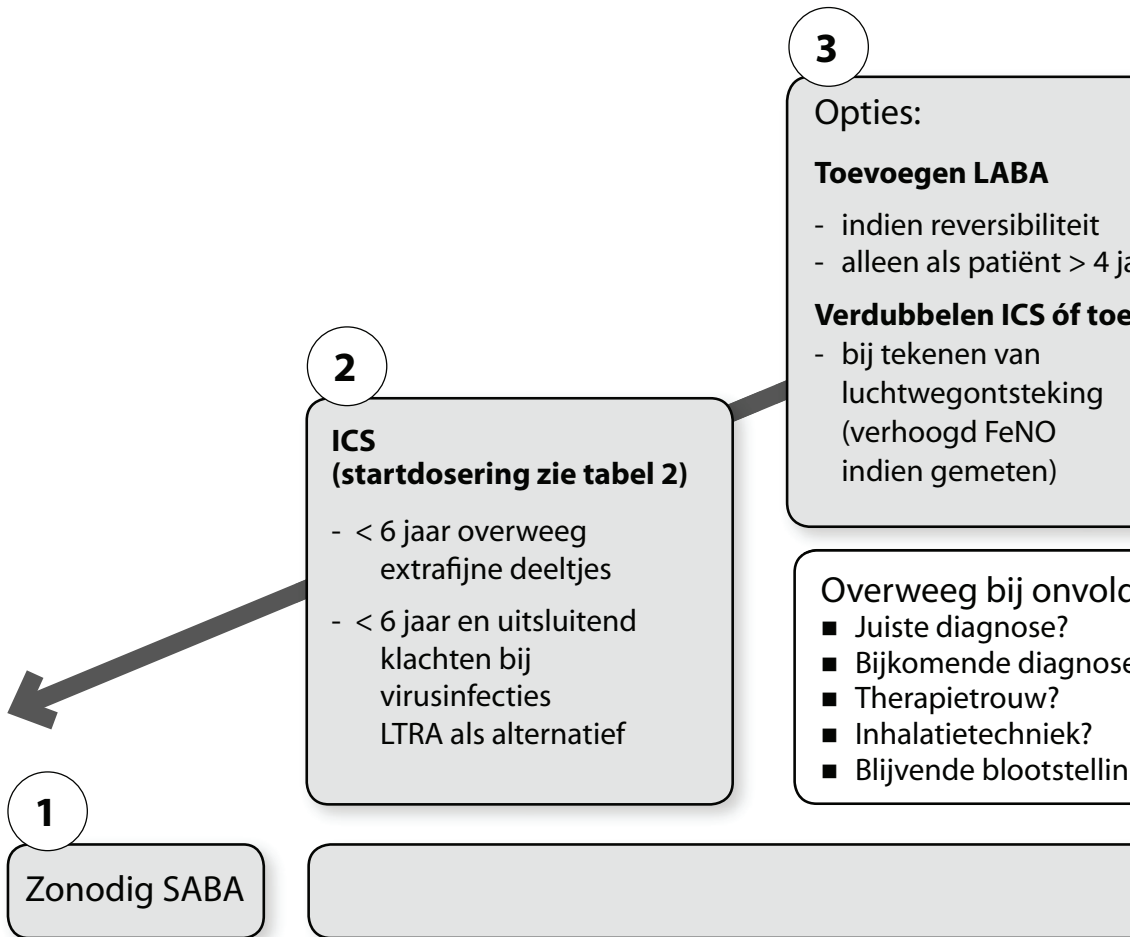
- 1) De verschillende toepassingsmogelijkheden van LABA bij het (jonge) kind met astma zijn onvoldoende onderzocht.
- 2) Het ontbreekt aan gegevens waarop de keuze voor extra medicamenteuze behandeling kan worden gebaseerd bij kinderen die onvoldoende astmacontrole bereiken met een normale dosis ICS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

Figuur 1:

Onderhoudsbehandeling van Astma bij kinderen

Gebruikte afkortingen

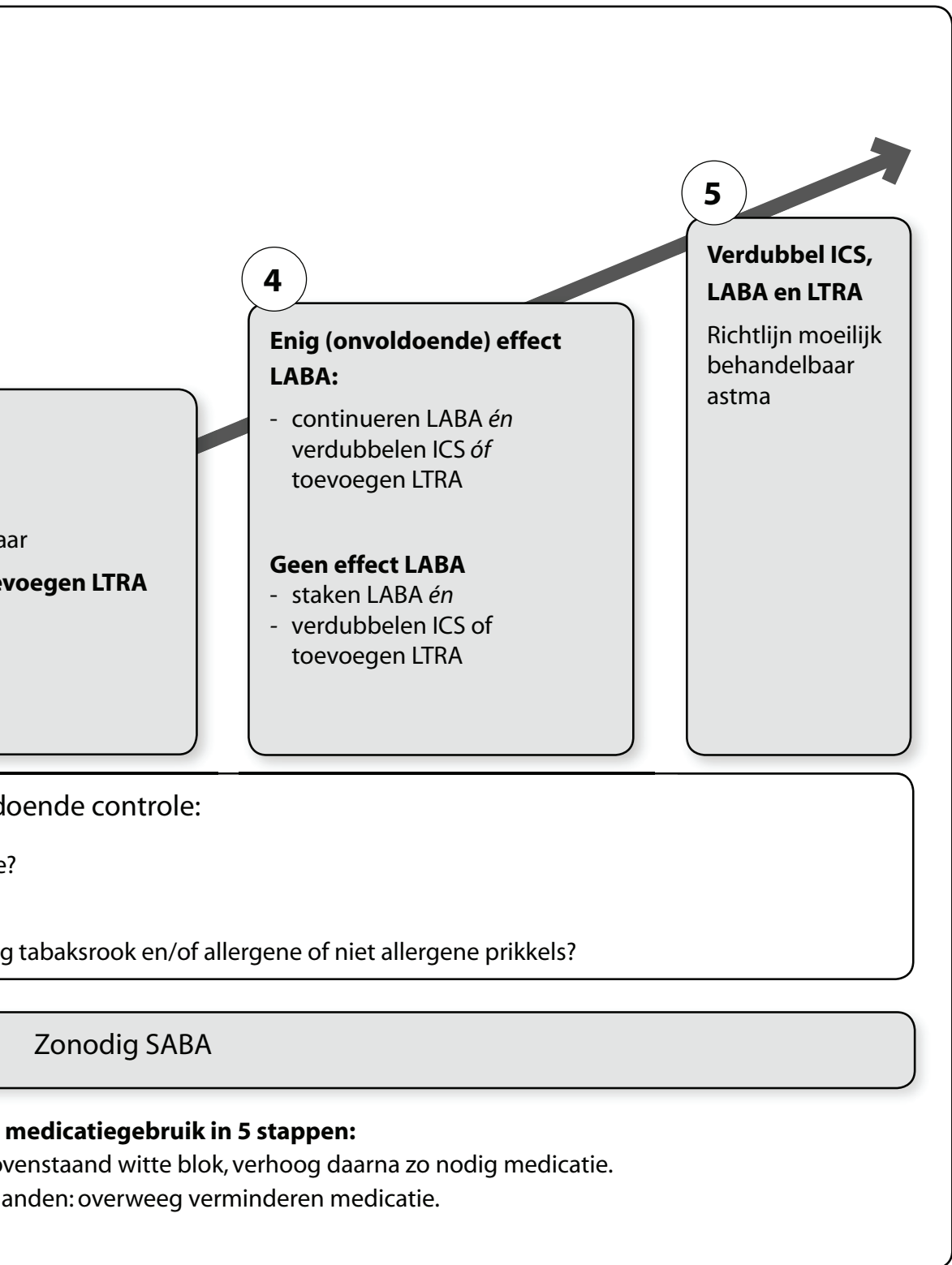
ICS	inhalatiecorticosteroïden
LTRA	leukotriëne receptor antagonist
LABA	langwerkend beta-mimeticum
SABA	kortwerkend beta-mimeticum



Astmacontrole in balans met

Bij onvoldoende controle overweeg eerst factoren in balans met

Bij voldoende controle langer dan 3 maanden



4. Moeilijk behandelbaar en therapieresistent astma

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

Samenvatting belangrijkste veranderingen ten opzichte van 2002

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

Wetenschappelijke verantwoording

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

Definitie van MBA bij kinderen

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

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

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

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

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

Bestaande protocollen voor MBA

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

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

Conclusies - Bestaande protocollen voor MBA

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

Aanbeveling - Bestaande protocollen voor MBA

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

Fase 1

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

Fase 1 begint met de volgende stappen:

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

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

Astma-verergerende factoren

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

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

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

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

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

Conclusies - Allergische- en omgevingsfactoren

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

Aanbevelingen - Allergische- en omgevingsfactoren

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

Psychosociale factoren

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

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

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

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

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

Conclusies - Psychosociale factoren

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

Aanbevelingen - Psychosociale factoren

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

Somatische factoren

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conclusies - Somatische factoren

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

Aanbevelingen - Somatische factoren

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

(Mede)behandeling door een astmaspecialist

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

Aanbevelingen - (mede)behandeling door astmaspecialist

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

Behandeling in een Astmacentrum en het hooggebergte

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

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

Conclusies - Astmacentrum/hooggebergtebehandeling

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

Aanbevelingen - Astmacentrum/hooggebergtebehandeling

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

Fase 2:

Diagnostiek

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

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

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

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

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

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

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

Typeren van therapieresistent astma

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

- steroïdgevoeligheid

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

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

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

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

Conclusies - Fase 2: typering van therapieresistent astma

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

Aanbevelingen - Fase 2: typering van therapieresistent astma

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

Behandeling

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

Medicamenteuze behandeling van therapieresistent astma

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

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

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

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

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

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

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

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

Conclusies - Medicamenteuze behandeling therapieresistent astma

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

Aanbevelingen - Medicamenteuze behandeling Therapieresistent astma

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

Lacunae

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

Implementatie

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

Figuur 1. Systematische benadering van patiënt met MBA

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

Fase 1: Moeilijk Behandelbaar Astma

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

Fase 2: Therapie Resistent Astma

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

Tabel 1:

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

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

5. Monitoring

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

Samenvatting belangrijkste veranderingen ten aanzien van 2002

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

Wetenschappelijke verantwoording

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

Astmacontrole

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

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

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

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

Klachten en gebruik van luchtwegverwijders

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

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

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

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

Conclusies - Astmacontrole

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

Aanbevelingen - Astmacontrole

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

Longfunctie-onderzoek

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

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

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

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

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

Conclusies - longfunctie

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

Aanbevelingen - longfunctie

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

Bronchoprovocatietesten

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

Conclusies - bronchoprovocatie

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

Aanbevelingen - bronchoprovocatie

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

Luchtwegontsteking

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conclusies - luchtwegontsteking

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

Aanbevelingen - luchtwegontsteking

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

Slotopmerkingen

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

Lacunnes

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

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

Implementatie

De werkgroep monitoring stelt zich twee implementatie-doelen:

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

Tabel 1

Mate van astmacontrole

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

Tabel 2

Factoren die kunnen leiden tot een verminderde controle van astma

- Aanhoudende blootstelling aan specifieke of allergische prikkels
- Onvoldoende therapietrouw
- Onvoldoende inhalatietechniek
- Allergische rhinitis
- KNO-infecties
- Andere of bijkomende aandoening, zoals tracheomalacie, gastro-oesophageale reflux, recidiverende infectie

6. De kinderlongverpleegkundige

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

Samenvatting belangrijkste veranderingen ten opzichte van 2002

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

Wetenschappelijke verantwoording

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

Inleiding

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

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

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

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

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

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

Takenpakket

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

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

Organisatie van kinderlongverpleegkundige zorg

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

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

Conclusie - de kinderlongverpleegkundige

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

Aanbeveling - de kinderlongverpleegkundige

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

Implementatie

De werkgroep Kinderlongverpleegkundigen stelt het volgende implementatie doel voor:

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

Tabel 1. Mogelijke taken van de kinderlongverpleegkundige

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

Tabel 2. Kerntaken en competenties kinderlongverpleegkundige

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

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

Kerntaak 4 - Coördineren en continueren van zorg

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

Beoogd resultaat:

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

Kerntaak 5 - Evalueren en verbeteren van de kwaliteit van zorg

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

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

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

Kerntaak 6 - Deskundigheidsbevordering

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

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

*KLV= Kinderlongverpleegkundige

** Chronische longziekten, met de nadruk op astma.

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

7. Astmamanagement en -educatie

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

Samenvatting

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

Wetenschappelijke verantwoording

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

Astmamanagement

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

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

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

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

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

Astma-educatie

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

In een educatieprogramma moet specifieke informatie gegeven worden over:

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

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

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

De uitvoering

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

Conclusie - Astmamanagement en -educatie

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

Aanbevelingen - Astmamanagement en -educatie

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

8. Implementatie van de richtlijnen voor astma bij kinderen

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

Samenvatting

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

De verschillende richtlijnen

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

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

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

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

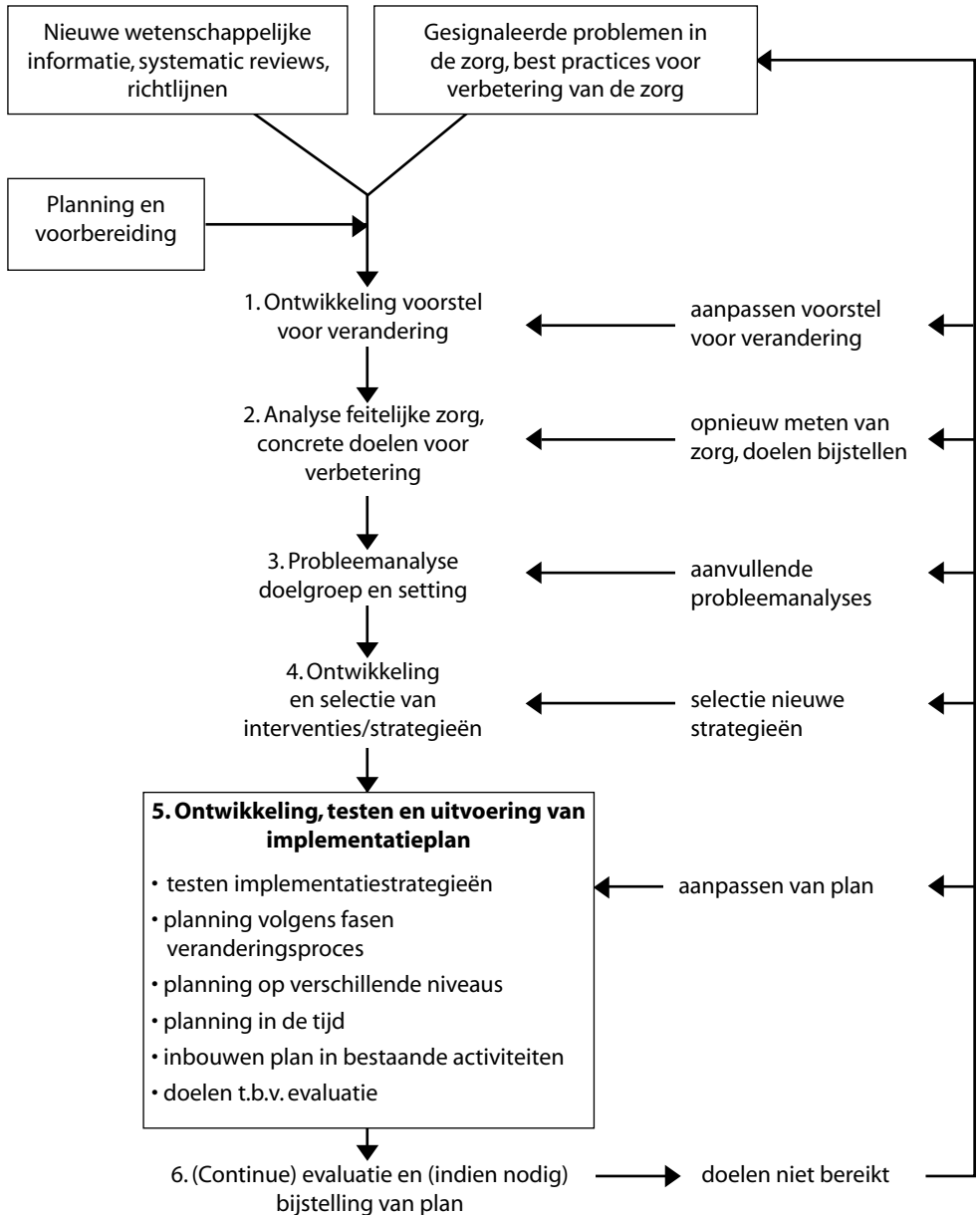
Implementatie

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

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

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

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



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

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

Voorstel voor implementatie van huidige richtlijn

Voorbeelden van deze doelstellingen zouden onder andere kunnen zijn:

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

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

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

Conclusies - implementatie

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

Aanbevelingen - implementatie

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

Affiliaties van de auteurs

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

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

Geraadpleegde literatuur

Preventie

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

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

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

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

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

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

Diagnostiek

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

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

Behandeling

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

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

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

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

Moeilijk behandelbaar astma

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

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

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

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

Monitoring

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

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

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

Kinderlongverpleegkundige

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

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

Management en educatie

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

Implementatie

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