

was geïdentificeerd met een gamma probe en patent blauw. Het was verwijderd en verzonden voor pathologische onderzoekingen naar de aanwezigheid van melanocytische cellen. Indien de sentinel node tumorenpositief bleef, werd een dissectie van de regionale lymfeklieren uitgevoerd. Vervolgens werden deze patiënten voorgelegd aan de Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van Kanker (EORTC) peginterferon alfa(2b) adjuvant treatment study.

Results. Een sentinel-node biopsie werd uitgevoerd bij 61 lymfeklieren in 57 patiënten (18 mannen en 39 vrouwen; mediane leeftijd: 45 jaar (range: 9-80)). De mediane Breslow dikte van de melanomen was 2,2 mm (range: 0,7-13 mm). In 10 van de 61 gevallen werd histologisch onderzoek van de sentinel node getoond dat tumorenpositief was. In 2 aanvullende gevallen werden tumoren slechts aangetoond door immunohistochemische studies of volledige dissectie van de node. Acht regionale lymfeklieren werden dissecteerd, twee van welke aanvullende metastasen bevatten. De mediane follow-up was 36 maanden (range: 1-68). Tijdens follow-up van 12 van de 57 patiënten werden metastasen aangetoond, in 8 van deze patiënten bevatten de sentinel-node biopsies tumoren. De negatieve voorspellende waarde van een tumorennegatieve sentinel node met betrekking tot het latere optreden van afgelegen metastasen was 92%.

Conclusion. Patiënten met een tumorenpositieve sentinel node hebben een slechter prognose met betrekking tot afgelegen metastasen dan patiënten met een tumorennegatieve node. Dit is de belangrijkste reden om een sentinel-node biopsie te doen: om de prognose van de ziekte te voorspellen. Daarom moet een sentinel-node biopsie worden opgenomen in de behandeling van patiënten met maligne melanomen.

LITERATUUR

- 1 Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
- 2 McMasters KM, Swetter SM. Current management of melanoma: benefits of surgical staging and adjuvant therapy. *J Surg Oncol* 2003; 82:209-16.
- 3 Kroon BB, Bergman W, Coebergh JW, Ruiter DJ. Tweede herziening consensus melanoom van de huid. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141:2015-9.

- 4 Eggermont AM, Keilholz U, Testori A, Cook M, Lienard D, Ruiter DJ. The EORTC melanoma group translational research program on prognostic factors and ultrastaging in association with the adjuvant therapy trials in stage II and stage III melanoma. *Ann Surg Oncol* 2001;8(9 Suppl):38S-40S.
- 5 Kroon BBR, Welvaart K, Eggermont AMM. Electieve (prolytische) lymfeklierdissectie. In: Richtlijn melanoom van de huid. Utrecht: Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing CBO; 1997. p. 40-3.
- 6 Vuylsteke RJ, Leeuwen PA van, Stadius Muller MG, Gietema HA, Kragt DR, Meijer S. Clinical outcome of stage III melanoma patients after selective sentinel lymph node dissection: long-term follow-up results. *J Clin Oncol* 2003;21:1057-65.
- 7 Stadius Muller MG, Leeuwen PA van, Diest PJ van, Vuylsteke RJ, Pijpers R, Meijer S. No indication for performing sentinel node biopsy in melanoma patients with a Breslow thickness of less than 0,9 mm. *Melanoma Res* 2001;11:303-7.
- 8 Loo EM van der, Hop WCJ Tervoort MA, Graaf PW de. Zeer geringe kans op andere kliermetastasen in de oksel bij borstkankerpatiënten met een kleine schildwachtkliermetastase zonder extranodale tumorgroei. *Ned Tijdschr Geneesk* [ter perse].
- 9 Carlson GW, Murray DR, Lyles RH, Staley CA, Hestley A, Cohen C. The amount of metastatic melanoma in a sentinel lymph node: does it have prognostic significance? *Ann Surg Oncol* 2003;10:575-81.
- 10 Stadius Muller MG, Leeuwen PA van, Lange-de Klerk ES de, Diest PJ van, Pijpers R, Ferwerda CC, et al. The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with stage I or II cutaneous melanoma. *Cancer* 2001;91:2401-8.
- 11 Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Hoefnagel CA, Kroon BB. Review and evaluation of sentinel node procedures in 250 melanoma patients with a median follow-up of 6 years. *Ann Surg Oncol* 2003;10:681-8.
- 12 Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999;17:976-83.
- 13 McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, Gershenwald JE, Edwards MJ, Sober A, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: controversy despite widespread agreement. *J Clin Oncol* 2001;19: 2851-5.
- 14 Nieweg OE, Eggermont AMM, Kroon BBR. Schildwachtklierbiopsie bij melanoom: kritische vragen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146:1774-7.

Aanvaard op 22 november 2003

Allergieonderzoek bij recidiverend hoesten en piepen ook bij kinderen jonger dan 4 jaar mogelijk zinvol

M.F.VAN VELZEN, R.J.ROORDA EN P.L.P.BRAND

Recidiverend hoesten en piepen komen voor bij ongeveer 20% van alle kinderen jonger dan 4 jaar. Veel van deze kinderen worden na verloop van tijd weer klachtenvrij. Andere kinderen houden klachten en krijgen op den duur 'echt' allergisch astma.¹ Op grond van uitsluitend klinische verschijnselen blijkt het niet mogelijk om te voorspellen welke kinderen uiteindelijk voorbijgaan-

Isala Klinieken, locatie Weezenlanden, afd. Kindergeneeskunde, Postbus 10.500, 8000 GM Zwolle.
Mw.M.F.van Velzen, assistent-geneeskundige; hr.dr.R.J.Roorda en hr.dr.P.L.P.Brand, kinderartsen-pulmonologen.
Correspondentieadres: hr.dr.P.L.P.Brand (p.l.p.brand@isala.nl).

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

de klachten zullen hebben en bij welke kinderen zich daadwerkelijk allergisch astma zal ontwikkelen.² Allergie is echter een van de risicofactoren voor blijvende klachten en jonge kinderen met een aantoonbare sensibilisatie hebben een 5,5 maal zo grote kans op het ontstaan van allergisch astma.³

Met oriënterend allergieonderzoek (bijvoorbeeld met een Phadiatop) kan worden nagegaan of er bij de patiënt sensibilisatie is voor inhalatie- of voedselallergenen. De

SAMENVATTING

Doel. Inzicht verkrijgen in de diagnostische waarde van het bepalen van allergeenspecifiek IgE bij kinderen jonger dan 4 jaar met recidiverend hoesten en piepen.

Opzet. Retrospectieve cohortstudie.

Methoden. Op basis van gegevens van 97 kinderen jonger dan 4 jaar, die naar een kinderarts waren verwezen wegens recidiverend hoesten en piepen, werd de prevalentie van met Phadiatop en enzymatische assays aantoonbare sensibilisatie voor inhalatie- en voedselallergenen bepaald en werden factoren met voorspellende waarde voor een positieve Phadiatop-uitslag vastgesteld.

Resultaten. Bij 44 (45%) van de 97 patiënten (58 jongens en 39 meisjes; mediane leeftijd: 13 maanden) was allergologisch onderzoek verricht. Bij 15 van de 44 patiënten (34%) was een sensibilisatie aangetoond. Kinderen die 3 jaar of ouder waren, of eczeem of rinitis klachten hadden tussen verkoudheidsperiodes in, hadden statistisch significant vaker specifieke antilichamen dan kinderen die jonger waren of deze klachten niet hadden.

Conclusie. Het bepalen van allergeenspecifiek IgE kan ook bij jonge kinderen met recidiverend hoesten en piepen sensibilisatie aantonen. De kans op het vinden van specifieke antilichamen was groter indien er bij anamnese of lichamelijk onderzoek aanwijzingen waren voor eczeem of rinitis tussen verkoudheden in.

Phadiatop is een test die de aanwezigheid van specifiek IgE in het bloed tegen veelvoorkomende allergenen kan aantonen.⁴ Het meten van het totaal IgE kan iets zeggen over de aanwezigheid van een atopische constitutie, maar heeft geen voorspellende waarde voor het ontstaan van allergisch astma.

In de Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)-standaard 'Astma bij kinderen' wordt dergelijk allergologisch onderzoek bij kinderen onder de 4 jaar afgeraden, omdat een allergie op deze leeftijd vaak nog niet aangetoond zou kunnen worden.⁵ Ook internationaal wordt astma bij peuters meestal omschreven als een klinische diagnose waarbij aanvullend onderzoek ter bevestiging van de diagnose niet zinvol wordt geacht.^{6,7} De meeste huisartsen en kinderartsen zullen dan ook bij een jong kind met recidiverend hoesten en piepen geen allergologisch onderzoek verrichten.

Manifestaties van atopie kunnen echter al op zeer jonge leeftijd ontstaan. De piekincidentie van constitutioneel eczeem wordt gezien in de eerste twee levensjaren.⁸ Bij de meeste patiënten met allergisch astma beginnen klachten ook al op jonge leeftijd.⁹ Op grond van deze observaties kan men beargumenteren dat allergologisch onderzoek ook bij jonge kinderen met luchtwegklachten zinvol zou kunnen zijn.

Daarom onderzochten wij retrospectief hoe vaak allergieonderzoek werd verricht en hoe vaak een sensibilisatie werd aangetoond bij kinderen jonger dan 4 jaar die vanwege recidiverend hoesten en piepen verwezen waren naar de polikliniek Kinderlongziekten van de Isala Klinieken in Zwolle. Ook werd onderzocht of bevindingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek een voorspellende waarde hadden voor een aantoonbare sensibilisatie.

METHODE

Patiënten. De statussen van alle kinderen < 4 jaar die verwezen waren naar een van de kinderlongartsen van de Isala Klinieken, locatie Weezenlanden, te Zwolle wegens recidiverend hoesten en piepen in de periode 1 januari 2000-31 mei 2002, werden retrospectief onderzocht. Geregistreerd werden geslacht, leeftijd, eerstelijns-familieanamnese voor atopische ziekten, of het klachtenpatroon bestond uit uitsluitend episodische klachten (bij bovensteluchtweginfecties) of dat er ook tussendoor klachten waren (intervalklachten), reactie op specifieke prikkels zoals rook, mist en stof, rookgedrag van ouders en aanwezigheid van huisdieren en aanwezigheid van eczeem- of rinitis klachten (verstopte neus of loopneus buiten verkoudheden om) bij het kind zelf. Deze gegevens werden overgenomen van het standaard-anamnese-formulier dat op onze polikliniek gebruikt wordt en bij alle patiënten volledig wordt ingevuld. Tevens werd de uitslag van eventueel verricht allergologisch onderzoek vastgelegd. Er waren in deze periode geen protocollaire afspraken over indicaties voor allergologisch onderzoek bij jonge kinderen. Gebruikelijk was om allergologisch onderzoek te overwegen bij kinderen met een duidelijke anamnese of kliniek, suggestief voor een atopische constitutie (zoals eczeem) of een sterk positieve familieanamnese voor atopische ziekten.

Allergieonderzoek. Screenend allergologisch onderzoek was verricht met een Phadiatop voor inhalatie- en voedselallergenen. Bij een positieve Phadiatop-uitslag voor inhalatie- of voedselallergenen werden specifieke antistoffen bepaald tegen huisstofmijt, gras- en boompollen, kat en hond, of voor koemelk, kippeneiwit, tarwe, pinda en soja (Phadiatop Kind; Pharmacia Diagnostics, Woerden, Nederland). Dergelijke bepalingen worden vaak 'multi-RAST' genoemd, naar de bepalingmethode (radioallergosorbenttest) die in het verleden hiervoor gebruikt werd. Tegenwoordig worden echter enzymatische assays (EA's) gebruikt om de serumwaarden aan specifieke IgE-antistoffen tegen allergenen te bepalen. In ons ziekenhuis worden deze uitslagen semi-kwalitatief weergegeven in klassen (van 0 tot 6). Een uitslag van klasse 2 of hoger wordt beschouwd als aantoonbare sensibilisatie voor het betreffende allergeen.¹⁰

Statistische analyse. De gegevens werden geanalyseerd met de χ^2 -toets. De berekeningen werden uitgevoerd met de Statistical Package for the Social Sciences 10.0 (SPSS) voor Windows. Een verschil met een p-waarde kleiner dan 0,05 werd als statistisch significant beschouwd bij tweezijdige toetsing.

RESULTATEN

De onderzoeksgroep bestond uit 97 kinderen < 4 jaar (58 jongens; mediane leeftijd: 13 maanden) die verwezen waren wegens recidiverend hoesten of piepen.

Bij 4 kinderen had de huisarts reeds allergologisch onderzoek aangevraagd (1 jongen en 3 meisjes; mediane leeftijd: 2 jaar en 8 maanden) bij het laboratorium van ons ziekenhuis met gebruikmaking van dezelfde testmethoden. Bij 2 van hen was specifiek IgE tegen huisstofmijt gevonden; bij 1 van deze 2 was tevens specifiek IgE

tegen pinda aanwezig. Bij 40 andere kinderen (23 jongens en 17 meisjes; mediane leeftijd: 1 jaar en 11 maanden) had de kinderarts allergologisch onderzoek verricht. Bij 13 van hen (33%) was een sensibilisatie aangetoond.

In totaal was dus bij 44 van de 97 patiënten (45%) allergologisch onderzoek verricht. Bij 15 van deze 44 patiënten (34%) was de Phadiatop-uitslag positief en waren antistoffen tegen één of meerdere specifieke antigenen aanwezig (tabel 1). Bij 11 van deze kinderen ging het (onder andere) om een sensibilisatie voor huisstofmijt. Bij deze kinderen was een huisbezoek door een astmaverpleegkundige verricht en waren saneringsadviezen verstrekt. Dit leek bij alle kinderen een gunstig effect op het klachtenpatroon te hebben.

In tabel 2 zijn de resultaten van allergologisch onderzoek uitgesplitst op grond van gegevens uit anamnese en lichamelijk onderzoek. Hieruit blijkt dat er selectie was opgetreden op basis van klinische kenmerken: met name bij kinderen die anamnestic reageerden op specifieke prikkels of die eczeem- of rinitisklachten hadden, was allergologisch onderzoek verricht. Van de 31 kinderen die last hadden van eczeem en/of rinitis was er bij 22 (71%) allergologisch onderzoek gedaan.

Bij 12 van de 22 kinderen (55%) bleek een sensibilisatie aantoonbaar. Van de 66 kinderen zonder klachten van eczeem of rinitis was bij 22 kinderen (33%) allergologisch onderzoek gedaan. Bij 3 van deze kinderen (14%) was een sensibilisatie gevonden ($p = 0,004$ in vergelijking met kinderen met eczeem of rinitis).

BESCHOUWING

Uit dit onderzoek blijkt dat gericht allergologisch onderzoek ook bij jonge kinderen met recidiverend hoesten en piepen wel degelijk informatieve resultaten kan opleveren. Van de 44 kinderen in deze groep bij wie allergologisch onderzoek was verricht, was bij 15 (34%) een sensibilisatie aantoonbaar. Bij de 11 kinderen met een huisstofmijtallergie had dit directe therapeutische consequenties in de vorm van een saneringsadvies.¹¹⁻¹³

Deze resultaten komen overeen met recente studies, uitgevoerd bij kinderen jonger dan 4 jaar, die laten zien dat ook bij kinderen in deze leeftijdscategorie een sensibilisatie kan worden aangetoond.¹⁴⁻¹⁶

TABEL 1. Sensibilisatie voor specifieke allergenen bij 15 kinderen (%) met een positieve Phadiatop-uitslag

positief voor alleen inhalatieallergenen	5 (33)
positief voor alleen voedselallergenen	4 (27)
positief voor inhalatie- en voedselallergenen	6 (40)
specifieke sensibilisaties (inhalatieallergenen)	
huisstofmijt	11
kat	4
graspollen	3
hond	1
boompollen	1
specifieke sensibilisaties (voedselallergenen)	
koemelk	6
kippenei	4
pinda	4
soja	2
tarwe	1

TABEL 2. Samenhang tussen aanwezigheid van specifieke antilichamen bij allergologisch onderzoek en kenmerken uit anamnese en lichamelijk onderzoek bij kinderen jonger dan 4 jaar

	aantal (%) kinderen		
	totaal (n = 97)	allergologisch onderzocht (n = 44)	aangetoonde sensibilisatie (n = 15)
leeftijd in maanden			
0 tot 12	37 (38)	9/37 (24)	2/9 (22)
12 tot 24	32 (33)	14/32 (43)	1/14 (7)
24 tot 36	13 (13)	8/13 (62)	2/8 (25)
36 tot 48	15 (15)	13/15 (87)	10/13 (77)*
verergering klachten bij BLWI	89 (92)	43/89 (48)	15/43 (35)
klachten tijdens interval tussen BLWI's	43 (44)	20/43 (47)	8/20 (40)
klachten bij specifieke prikkels	30 (31)	22/30 (73)	9/22 (41)
positieve familieanamnese	77 (79)	38/77 (49)	12/38 (32)
roken in huis	16 (16)	6/16 (38)	3/6 (50)
aanwezigheid van huisdieren	39 (40)	19/39 (49)	7/19 (37)
eczeem	29 (30)	20/29 (69)	10/20 (50)
rinitis	8 (8)	8/8 (100)	6/8 (75)

BLWI = bovensteluchtweginfectie.

* $p < 0,001$ voor het verschil tussen kinderen \geq en $<$ 3 jaar.

Prospectief onderzoek naar de waarde van allergologisch onderzoek bij jonge kinderen met astmaklachten is nooit verricht. In deze retrospectieve studie zijn echter duidelijke trends te vinden: bij oudere kinderen (vanaf 3 jaar) en bij kinderen met eczeem of rinitis was statistisch significant vaker een sensibilisatie aangetoond.

Een aantal aspecten verdient nadere toelichting. Er was indertijd geen duidelijk protocol waarin de indicaties voor allergologisch onderzoek waren vastgelegd. In de praktijk werd bij kinderen zonder eczeem of rinitis minder vaak allergologisch onderzoek verricht dan bij de groep kinderen bij wie dergelijke klinische aanwijzingen voor atopie wél gevonden werden. In overeenstemming met de literatuur over oudere kinderen werd bij kinderen zonder eczeem- of rinitisklachten minder vaak een sensibilisatie gevonden (14%) dan bij kinderen mét deze klachten (55%).¹⁷ Echter, ook in de groep zonder duidelijke klinische kenmerken van atopie werd meerdere malen een positieve uitslag op de Phadiatop-test gevonden.^{18, 19} Het is dus mogelijk dat de prevalentie van sensibilisatie bij jonge kinderen met recidiverend hoesten en piepen hoger ligt dan hier gevonden werd. Omdat ons onderzoek werd verricht bij kinderen die waren verwezen naar de tweede lijn, is het onduidelijk in hoeverre onze bevindingen ook gelden voor de huisartsenpraktijk. In een bevolkingsonderzoek uit 1995 uit de Verenigde Staten werd een cohort willekeurig geselecteerde pasgeborenen gedurende 6 jaar gevolgd. Van de kinderen die minstens één episode van piepen hadden door-gemaakt in de eerste 3 levensjaren had 13% eczeemklachten en 33% rinitis buiten verkoudheden om.¹ In vergelijking met deze studie bevat onze groep meer kinderen met eczeem (30%), maar minder kinderen met rinitis (8%).

Als er specifiek IgE tegen een inhalatieallergeen gevonden wordt, is het aannemelijk dat de sensibilisatie

voor dat allergeen een rol speelt bij de luchtwegklachten van de patiënt. Bij een huisstofmijtallergie kan sanering van de leefomgeving van het kind verlichting van de klachten geven. De relatie tussen de aanwezigheid van specifiek IgE tegen een voedselallergeen en luchtwegklachten is veel minder duidelijk. Een sensibilisatie voor een voedselallergeen is dan ook zeker niet bewijzend voor een klinisch relevante voedselallergie.¹⁰⁻²⁰ Wel is aangetoond dat de aanwezigheid van specifiek IgE tegen kippeneiwit of koemelk op de leeftijd van 1 jaar sterk samenhangt met het later ontstaan van een sensibilisatie voor inhalatieallergenen en van persistent allergisch astma.³ Het aantonen van specifiek IgE tegen een voedselallergeen is dus niet direct van therapeutisch belang, maar heeft wel prognostische betekenis.

Wij concluderen dat een sensibilisatie voor inhalatie- en voedselallergenen ook bij kinderen < 4 jaar wel degelijk aangetoond kan worden met laboratoriumonderzoek. De kans op het vinden van een positieve uitslag van een Phadiatop-test is groter indien bij anamnese of lichamelijk onderzoek aanwijzingen gevonden worden voor eczeem of rinitis tussen verkoudheden in. Het vinden van een sensibilisatie voor inhalatieallergenen, met name huisstofmijt, heeft duidelijke therapeutische consequenties. Dit onderzoek suggereert dat het zinvol is om bij alle kinderen bij wie bij anamnese en/of lichamelijk onderzoek aanwijzingen gevonden worden voor atopie, allergologisch onderzoek te verrichten. Indien geen sensibilisatie wordt aangetoond, valt te overwegen het onderzoek jaarlijks te herhalen. Daarom dient het standpunt uit de NHG-standaard dat allergieonderzoek bij kinderen met astmaklachten < 4 jaar, niet zinvol zou zijn, naar onze mening aangepast te worden. Allergieonderzoek kan ook bij deze groep jonge kinderen wel degelijk zinvol zijn en klinisch relevante informatie opleveren.

Dr.L.D.Dikkeschei, klinisch chemicus, voorzager eerdere versie van het manuscript van commentaar.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

Allergy testing possibly useful in children less than 4 years of age with recurrent cough and wheeze

Objective. To assess the diagnostic value of measuring allergen-specific IgE antibodies in children less than 4 years of age with recurrent cough and wheeze.

Design. Retrospective cohort study.

Method. The prevalence of specific sensitisation for inhaled and food allergens that can be demonstrated by means of Phadiatop and enzymatic assays was determined on the basis of clinical data on 97 children under four years of age that had been referred to a paediatrician for recurrent cough and wheeze.

Results. Measurement of allergen-specific IgE antibodies was performed in 44 (45%) of the 97 patients (58 boys and 39 girls; median age: 13 months). Sensitisation was demonstrated in 15 of 44 patients (34%). Children who were three years old or older or who had eczema or rhinitis apart from colds had a statistically significantly higher chance of having specific anti-

bodies than children who were younger or who did not have these symptoms.

Conclusion. Measurement of allergen-specific IgE antibodies can also reveal sensitisation in young children with recurrent cough and wheeze. The likelihood of finding specific antibodies was higher in children in whom either the history or the physical examination revealed indications of eczema or rhinitis apart from colds.

LITERATUUR

- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
- Brand PLP, Hoekstra MO. Diagnostiek en behandeling van recidiverend hoesten en piepen bij kinderen jonger dan 4 jaar. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:464-7.
- Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:61-7.
- Toornenbergen AW van, Oranje AP, Vermeulen AM, Aarsen RSR. De 'Phadiatop Paediatric': een bruikbare in vitro-test op een atopische immuunrespons bij zuigelingen en kleuters. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:1920-3.
- Dirksen WJ, Geijer RMM, Haan M de, Koning G de, Flikweert S, Kolnaar BGM. NHG-standaard Astma bij kinderen (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1998;41:130-43.
- The General Practitioner in Asthma Group, the British Association of Accident and Emergency Medicine, the British Paediatric Respiratory Society and the Royal College of Paediatrics and Child Health. Asthma in children under five years of age. *Thorax* 1997;52 Suppl 1:S9-10, S18-21.
- Strunk RC. Defining asthma in the preschool-aged child. *Pediatrics* 2002;109:357-61.
- Vasar M, Julge K, Bjorksto B. Development of atopic sensitization and allergic diseases in early childhood. *Acta Paediatr* 2000;89:523-7.
- Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661-75.
- Ahlstedt S. Understanding the usefulness of specific IgE blood tests in allergy. *Clin Exp Allergy* 2002;32:11-6.
- Halken S, Høst A, Niklassen U, Hansen LG, Nielsen F, Pedersen S, et al. Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:169-76.
- Mihrshahi S, Peat JK, Marks GB, Mellis CM, Tovey ER, Webb K, et al. Eighteen-month outcomes of house dust mite avoidance and dietary fatty acid modification in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS). *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:162-8.
- Custovic A, Simpson A, Chapman MD, Woodcock A. Allergen avoidance in the treatment of asthma and atopic disorders. *Thorax* 1998;53:63-72.
- Eysink P, Bindels P, Huisman J, Bottema B, Aalberse R, Schadé B. Development of specific immunoglobulin E in coughing toddlers. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:133-41.
- Toornenbergen AW van, Dijk G van. Doelmatigheid van mengsel-RAST's bij oriënterend serologisch onderzoek van patiënten met een mogelijke allergie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:855-9.
- Wever-Hess J, Kouwenberg JM, Duijverman EJ, Hermans J, Wever AMJ. Prognostic characteristics of asthma diagnosis in early childhood in clinical practice. *Acta Paediatr* 1999;88:827-34.
- Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, et al. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1173-9.
- Mertsola J, Ziegler T, Ruuskanen O, Vanto T, Koivikko A, Halonen P. Recurrent wheezy bronchitis and viral respiratory infections. *Arch Dis Child* 1991;66:124-9.
- Lopez N, de Barros-Mazon S, Vilela MM, Condino Neto A, Ribeiro JD. Are immunoglobulin E levels associated with early wheezing? A prospective study in Brazilian infants. *Eur Respir J* 2002;20:640-5.
- Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:981-9.

Aanvaard op 8 december 2003