

Richtlijn 'Astmabehandeling bij kinderen' van kinderlongartsen (2e herziening). I. Diagnostiek en preventie

E.J. DUIVERMAN, Q. JÖBSIS, E.E.M. VAN ESSEN-ZANDVLIET, W.M.C. VAN AALDEREN EN J.C. DE JONGSTE*

De afgelopen jaren is er veel onderzoek verricht naar de pathofysiologie en behandeling van astma. In 1991 en 1997 werden eerdere richtlijnen voor astmabehandeling bij kinderen gepubliceerd in dit tijdschrift.^{1,2} De richtlijnen zijn nu voor de tweede maal herzien; hierbij waren zowel kinderartsen als huisartsen en longartsen betrokken. De richtlijnen zijn bestemd voor eenieder die kinderen met astma behandelt, dat wil zeggen met name kinderartsen en huisartsen. De 'evidence-based' richtlijnen over de medicamenteuze behandeling van astma worden elders in dit tijdschriftnummer samengevat.³ In dit artikel stellen wij recente ontwikkelingen en inzichten met betrekking tot de diagnostiek en preventie van astma en allergie aan de orde.

DIAGNOSTIEK

Astma is een aandoening gekenmerkt door reversibele bronchusobstructie en toegenomen bronchiale prikkelbaarheid, met als symptomen kortademigheid, hoesten en/of piepen als gevolg van toegenomen gevoeligheid van de luchtwegen voor allergene en niet-allergene prikkels, met als pathologisch substraat een chronische ontstekingsreactie.⁴ Genetische factoren, in interactie met omgevingsfactoren, bepalen het ontstaan van genoemde ziektekenmerken.

Een gerichte anamnese en lichamelijk onderzoek zijn de belangrijkste instrumenten om de diagnose te stellen. Gevraagd wordt naar aard, patroon en ernst van de symptomen, reactie op therapie, klachtenvrije intervallen, uitlokkende factoren waaronder allergieën, inspanning en andere specifieke prikkels, en naar andere met

Zie ook het artikel op bl. 1909.

SAMENVATTING

- In de diagnostiek van astma zijn anamnese en lichamelijk onderzoek de hoekstenen.
- Bij zuigelingen en peuters kan het een probleem zijn om de juiste diagnose te stellen; het verloop van de klachten in de tijd is dan belangrijk.
- Routinematig laboratoriumonderzoek en röntgenthoraxonderzoek worden ontraden.
- Allergologisch onderzoek kan ook bij kinderen jonger dan 4 jaar zinvol zijn.
- Longfunctieonderzoek kan worden uitgevoerd vanaf de leeftijd van 5 à 6 jaar.
- Niet-invasief onderzoek naar de mate van bronchiale ontsteking kan worden verricht door de fractie stikstofmonoxide in de uitademingslucht te meten.
- Huisstofmijtreductie is een nuttige maatregel ter preventie van astma, bij een aangetoonde sensibilisatie.
- Borstvoeding gedurende de eerste 4-6 maanden kan als preventieve maatregel worden overwogen bij kinderen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van astma en allergie.

astma gerelateerde factoren, zoals atopie en eczeem bij patiënt en eerstegraadsfamilielieden. In de praktijk blijkt dat, wanneer bij jonge kinderen een allergie reeds aantoonbaar is, er vaker persisterende klachten zijn dan wanneer allergie niet aantoonbaar is. In dit laatste geval worden de klachten meestal uitgelokt door virale luchtweginfecties, en nemen ze vaak af of verdwijnen ze helemaal met het ouder worden.

Longfunctieonderzoek (spirometrie en flow-volume-onderzoek) is mogelijk vanaf de leeftijd van 5-6 jaar, waarbij reversibele bronchusobstructie een belangrijk diagnostisch kenmerk is.⁵ Longfunctieonderzoek bij jongere kinderen is in de praktijk slechts mogelijk met behulp van methoden die alleen passieve medewerking van het kind verlangen.⁶ Bepaling van de bronchiale prikkelbaarheid (histamine- of methacholinedrempel) kan behulpzaam zijn bij het bepalen van de ernst van het astma en vertoont een correlatie met ontsteking van de bronchiale mucosa. Regelmatig meten van de bronchiale prikkelbaarheid wordt niet zinvol geacht. Dagelijkse piekstroombepaling (PEF) wordt niet langer geadviseerd. Er bestaat nauwelijks correlatie met symptomen, en regelmatige piekstroombepaling blijkt in de praktijk veelal niet haalbaar. De resultaten van behandeling verbeteren er niet door.⁷

*Namens de sectie Kinderlongziekten van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde; degenen die bij deze richtlijn waren betrokken, staan aan het eind van dit artikel vermeld.

Academisch Ziekenhuis, Beatrix Kinderkliniek, afd. Kindergeneeskunde, sectie Kinderlongziekten, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen. Prof.dr.E.J.Duiverman, kinderarts-pulmonoloog.

Academisch Ziekenhuis Maastricht, afd. Kindergeneeskunde, onderafd. Kinderlongziekten, Maastricht. Dr.Q.Jöbsis, kinderarts-pulmonoloog.

Astmacentrum Heideheuvel, Hilversum.

Mw.dr.E.E.M.van Essen-Zandvliet, kinderarts-pulmonoloog. Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, locatie Emma Kinderziekenhuis, afd. Kinderlongziekten, Amsterdam.

Prof.dr.W.M.C.van Aalderen, kinderarts-pulmonoloog. Erasmus Medisch Centrum, locatie Sophia Kinderziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, onderafd. Kinderlongziekten, Rotterdam.

Prof.dr.J.C.de Jongste, kinderarts-pulmonoloog.

Correspondentieadres: prof.dr.E.J.Duiverman (e.j.duiverman@bkk.azg.nl).

Laboratorium- en beeldvormend onderzoek hebben beperkte waarde.⁸ Aanvullend onderzoek kan van belang zijn om andere aandoeningen uit te sluiten dan wel te bevestigen. Allergologisch onderzoek kan ondersteunend zijn bij de diagnostiek van astma, gezien de bestaande sterke samenhang tussen astma en atopie.^{9, 10} Bepaling van uitsluitend de concentratie totaal IgE en/of het aantal eosinofiele leukocyten in perifere bloed is weinig zinvol, gezien de overlap tussen enerzijds gezonde kinderen en anderzijds kinderen met een atopische constitutie met of zonder astma.⁸ Ofschoon allergische sensibilisatie bij jonge kinderen (< 4 jaar) zeldzaam is, kan allergologisch onderzoek nuttig zijn indien in de anamnese aanwijzingen worden gevonden voor het bestaan van allergie. Het objectiveren en karakteriseren van een chronisch ontstekingsproces in de bronchusboom kan bijdragen aan de differentiaaldiagnostiek van astma. Bij volwassenen met astma wordt in toenemende mate onderzoek gedaan met geïnduceerd sputum, broncho-alveolaire lavage (BAL) en biopten van de bronchiale mucosa. Dergelijke invasieve methoden zijn bij kinderen moeilijk toepasbaar en zeker niet voor de dagelijkse praktijk geschikt. Geïnduceerd sputum, als methode om ontstekingsreacties van de luchtwegen te onderzoeken, kan worden toegepast bij kinderen vanaf 7 jaar.¹¹ Het is echter een arbeidsintensieve en gespecialiseerde techniek, die bij kinderen vaak niet succesvol is en mede daarom in de praktijk weinig toepassing vindt.

Er zijn recentelijk niet-invasieve methoden ontwikkeld waarmee een ontsteking in de bronchusboom indirect kan worden aangetoond door middel van analyse van uitademingslucht. Bepaling van de fractie stikstofmonoxide in uitademingslucht (F_{eNO}) lijkt veelbelovend voor de nabije toekomst.¹² Deze fractie is verhoogd bij allergisch astma en daalt dosisafhankelijk bij behandeling met inhalatiecorticosteroiden.¹³ De F_{eNO} is ook verhoogd bij exacerbaties van astma en na allergieënexpositie. Er is een goede correlatie met het aantal eosinofiele leukocyten in bronchusbiopten, BAL, sputum en bloed,¹¹ maar een zwakke correlatie met symptomen, longfunctie en bronchiale hyperreactiviteit.¹² De F_{eNO} kan verder nuttig zijn bij de differentiaaldiagnostiek.

PREVENTIE

Een aantal hierna genoemde factoren is geassocieerd met de ontwikkeling van astma en allergie. Dit biedt mogelijke aanknopingspunten voor preventie.

Prenatale expositie. In de zwangerschap kan blootstelling van de moeder aan allergenen, bepaalde voedingsstoffen en sigarettenrook het ongeboren kind beïnvloeden.¹⁴ Er zijn geen aanwijzingen dat reductie van prenatale allergieënexpositie een preventief effect heeft ten aanzien van allergie en astma bij het kind. Roken tijdens de zwangerschap heeft een aantal schadelijke effecten bij het kind op korte en lange termijn, waaronder astmatische klachten, en dient stellig te worden afgeraden.¹⁵

Voeding. Gunstige effecten van borstvoeding op de ontwikkeling van allergische ziekten en astma zijn in verschillende grote onderzoeken aangetoond. Meta-analyse gaf aan dat borstvoeding als enige voeding ge-

durende de eerste maanden na de geboorte samenging met een afgenomen risico op astma en eczeem, vooral bij de kinderen met allergieën in de familie.¹⁶ Recent onderzoek suggereert echter dat op lange termijn een mogelijk preventief effect van borstvoeding niet aanhoudt en meldt zelfs een hogere kans op allergie en astma na 1 maand uitsluitend borstvoeding.¹⁷ De invloed van astma bij de moeder op het preventieve effect van borstvoeding is onduidelijk. Wij adviseren borstvoeding gedurende de eerste 4-6 maanden en uitstel van introductie van dierlijke eiwitten tot de leeftijd van 8-9 maanden, in het bijzonder bij kinderen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van astma en allergie.

Huisstofmijtallergeen. Gebruik van allergeendichte matrashoezen vermindert de blootstelling aan huisstofmijtallergeen.¹⁸⁻²⁰ Allergeenreductie kan verder worden bereikt met gladde vloerbedekking, optimale ventilatie en luchtfilters. Gebruik van matrashoezen leidt niet tot een vermindering van atopische sensibilisatie en astma in de eerste levensjaren.²¹ Het is onduidelijk wat de langetermijneffecten zijn. Toepassing van matrashoezen bij atopische zuigelingen met sensibilisatie voor voedingsallergenen heeft enig preventief effect op huisstofmijtallergie gedurende een follow-up van 1 jaar.²² De mate van blootstelling aan huisstofmijtallergeen vanaf de vroege jeugd blijkt niet gerelateerd aan de prevalentie van astma, piepen en hyperreactiviteit op de leeftijd van 7 jaar.²³ Er zijn daarom weinig argumenten om bij een verhoogd risico op allergie reeds de blootstelling aan huisstofmijt te reduceren. Bij bewezen sensibilisatie is allergeenreductie effectief; het effect op astma en rinitis-klachten is op korte termijn meetbaar.

Huisdieren. De aanwezigheid van honden- en kattenallergeen is niet beperkt tot een omgeving waar een huisdier aanwezig is. De blootstelling aan huisdierenallergeen kan worden verminderd door het dier te verwijderen of het regelmatig te wassen, en verder met een gladde vloerbedekking, goede ventilatie en luchtfilters. De invloed van huisdieren op de ontwikkeling van astma en allergie gedurende de eerste levensjaren is niet eenduidig. Er zijn aanwijzingen dat blootstelling aan honden in de vroege jeugd beschermt ten aanzien van piepen, maar niet tegen sensibilisatie. Over het effect van blootstelling aan kattenallergeen in de eerste levensjaren bestaan tegenstrijdige gegevens. Er is geen relatie gevonden tussen vroege blootstelling aan kattenallergeen en sensibilisatie of astma op de leeftijd van 6-7 jaar.²³ Er is onvoldoende reden om contacten met huisdieren in de eerste levensjaren te vermijden of juist te stimuleren teneinde de kans op allergische sensibilisatie of astma te verminderen. Bij aangetoonde sensibilisatie komt sanering echter wél in aanmerking.

Crèche of dagverblijf. Crèchebezoek in de eerste levensjaren hangt samen met een hogere kans op luchtweginfecties, met name bij kinderen met genetische aanleg voor allergie.²⁴ Er is na crèchebezoek echter juist een lagere kans op allergie en astma op de leeftijd van 6-7 jaar.²⁵ Crèchebezoek moet dus niet ontraden worden.

Sigarettenrook. Er is overtuigend bewijs voor de nadelige gevolgen van passief roken op de incidentie en ernst

van luchtwegklachten, astma, longfunctie en bronchiale prikkelbaarheid bij kinderen.^{15 26} Stoppen met roken kan luchtwegsymptomen sterk verbeteren. Een effect op allergie is niet aangetoond.²⁷

Medicamenten. Wanneer in een vroeg stadium kinderen met astma gedurende enkele maanden worden behandeld met inhalatiecorticosteroiden of cromoglicinezuur, heeft dit geen duidelijke gunstige effecten op de middellange termijn.²⁸ Wel zijn er aanwijzingen dat vroegtijdige anti-inflammatoire behandeling enig effect heeft op de mate van longfunctiestoornis.²⁹ Langdurige toepassing van een antihistaminicum bij kinderen met een allergische moeder en atopische dermatitis op de leeftijd van 2 jaar gaf geen verschil in de cumulatieve prevalentie van astma bij 4-5 jaar; kinderen met huisstofmijt- en/of graspollensensibilisatie hadden in de ETAC-studie echter een statistisch significant lagere kans om astma of atopische dermatitis te krijgen.³⁰ Mogelijke preventieve effecten van immunotherapie bij jonge kinderen met beginnend astma en/of beginnende allergie zijn niet aangetoond. Langdurige behandeling met inhalatiecorticosteroiden kan gezien worden als tertiaire preventie, omdat de effecten uitsluitend profylactisch zijn. Van andere bij astma gebruikte medicijnen (luchtwegverwijders, leukotrienreceptorantagonisten) is geen preventief effect op lange termijn aangetoond. Het gebruik van antibiotica bij kinderen heeft geen invloed op de ontwikkeling van allergie.

Overige factoren. Of vaccinatie bij kinderen aanleiding geeft tot een toename van astma en allergie is niet aangetoond. Vaccins hebben intrinsiek een immunomodulerend effect, waarmee ze allergische immunopathologie zouden kunnen beïnvloeden. Ook leidt vaccinatie tot minder natuurlijke infecties, hetgeen potentieel de kans op allergie vergroot, door verminderde Th1-polarisatie. Als gevolg hiervan neemt de invloed van Th2-lymfocyten toe. Mediatoren die geproduceerd worden door Th2-cellen, stimuleren de ontwikkeling van allergie. Gegevens omtrent de relatie tussen allergie en infecties zijn echter tegenstrijdig. Van de in het huidige vaccinatieprogramma toegepaste vaccins is niet aangetoond dat ze de ontwikkeling van allergie en astma stimuleren. Of regelmatige vaccinatie tegen influenza de ontwikkeling of het beloop van allergie en astma bij kinderen kan beïnvloeden, is niet bekend. Ook is niet duidelijk in hoeverre influenzavaccinatie zinvol is ter voorkoming van exacerbaties bij bestaand astma.³¹ Bij een aantal risicofactoren voor astma en allergie lijkt preventie niet tot de mogelijkheden te behoren; deze worden daarom niet verder besproken. Hieronder vallen een groot gezin, leven op een boerderij en veelvuldig antibioticagebruik. Over toepassing van probiotica (bijvoorbeeld *Lactobacillus*-stammen) in de voeding, teneinde het immuunsysteem van de zuigeling te beïnvloeden en allergie te voorkomen, bestaan nog onvoldoende gegevens.

BEHANDELSTRATEGIE

Regelmatige controle wordt aanbevolen voor kinderen met persisterende klachten waarvoor inhalatiecorticosteroiden worden voorgeschreven. Aanvankelijk wordt

controle viermaal per jaar geadviseerd, later kan de frequentie worden verlaagd. Bij controle wordt aandacht besteed aan de tussentijdse klachten en wordt lichamelijk onderzoek uitgevoerd, inclusief het meten van lengte en gewicht. Regelmatige controle, door een gespecialiseerde verpleegkundige, van het juiste gebruik van de medicatie en de gebruikte toedieningsvormen is eveneens vereist. Conform de 'Landelijke transmurale afspraak' kan de behandeling van astma in gedeelde zorg met de huisarts plaatsvinden indien het astma stabiel is.³² Later kan de patiënt worden terugverwezen naar de huisarts voor verdere behandeling en controle. Een- à tweemaal per jaar verrichten van longfunctieonderzoek wordt aanbevolen.

Voorlichting, instructie en educatie kunnen het beste worden gegeven door de behandelend arts in samenwerking met een gespecialiseerde verpleegkundige. Met name bij ernstig persisterend astma is de rol van deze verpleegkundige belangrijk. Complexe problematiek verlangt speciale educatieprogramma's welke worden uitgevoerd in (poli)klinische astmacentra.

Om tot een goede afstemming te komen tussen de verschillende echelons betrokken bij de behandeling van kinderen met astma dienen regionale dan wel lokale afspraken te worden gemaakt en uitgevoerd. De adviezen verwoord in de nascholingscahiers 'Samenwerking bij astma geeft lucht . . . !' van het Nederlands Huisartsen Genootschap kunnen daarbij waardevol zijn.³³

Bij de ontwikkeling van de richtlijnen waren betrokken (allen zijn kinderartsen, tenzij anders is vermeld): prof.dr.W.M.C.van Aalderen, Amsterdam; dr.H.G.M.Arets, Utrecht; mw.O.H.van der Baan-Slootweg, Hilversum; dr.S.van der Baan, kno-arts, Blaricum/Utrecht; N.J.van den Berg, Almere; mw.L.Bierlaagh, longverpleegkundige, Amsterdam; prof.dr.P.Bindels, huisarts, Amsterdam; R.J.de Boer, Arnhem; dr.H.J.L.Brackel, Eindhoven; dr.P.L.P.Brand, Zwolle; G.Brinkhorst, Alkmaar; dr.E.Dompeling, Maastricht; prof.dr.E.J.Duiverman, Groningen; dr.C.K.van der Ent, Utrecht; mw.dr.E.E.M.van Essen-Zandvliet, Hilversum; S.Flikweert, huisarts, Nijkerk; dr.G.P.J.M.Gerrits, Nijmegen; R.W.Griffioen, Amsterdam; mw.dr.M.H.Grol, huisarts, Amsterdam; mw.W.Hagmolen of ten Have, Almere; J.Heijns, Sittard; dr.J.J.E.Hendriks, Maastricht; dr.M.O.Hoekstra, Utrecht; mw.C.A.C.Hugen, Groesbeek; K.E.Illy, Tiel; dr.Q.Jöbsis, Maastricht; prof.dr.J.C.de Jongste, Rotterdam; dr.C.R.W.Korver, Haarlem; J.M.Kouwenberg, Den Haag; M.C.Kueth, Breda; J.van der Laag, Utrecht; mw.dr.A.M.Landstra, Arnhem; dr.P.J.F.M.Merkus, Rotterdam; A.F.Nagelkerke, Amsterdam; prof.dr.H.J.Neijens, Rotterdam; R.F.Oosterkamp, Hilversum; W.J.den Ouden, Spijkenisse; P.C.Overberg, Hoorn; mw.M.W.H.Pijnenburg, Rotterdam; mw.J.G.M.Rijntjes, Amsterdam; dr.R.J.Roorda, Zwolle; B.L.Rottier, Groningen; P.P.M.Schilte, Alkmaar; dr.F.W.J.M.Smeenk, longarts, Eindhoven; mw.M.J.Spaan-Groenemeijer, Hengelo; dr.P.J.C.van der Straaten, Delft; dr.B.J.Thio, Enschede; mw.dr.A.A.P.H.Vaessen-Verberne, Breda; mw.L.N.van Veen, Delft; F.G.A.Versteegh, Gouda; mw.E.J.L.E.Vrijlandt, Groningen; A.van der Wagen, Hengelo; dr.G.J.Wesseling, longarts, Maastricht; J.L.Yntema, Nijmegen; mw.D.H.H.van der Zwet-Fandri, Utrecht.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

Guideline 'Treating asthma in children' for paediatric pulmonologists (2nd revised edition). I. Diagnosis and prevention

- The case history and physical examination form the cornerstones for asthma diagnosis.
- Establishing the correct diagnosis may be difficult in infants and preschool children; in such cases the progression of the symptoms over time is important.
- Routine laboratory and radiological investigations are advised against.
- Allergy testing may be useful in children under the age of 4 years.
- Lung function investigations can be used from the age of 5 to 6 years onwards.
- Non-invasive investigations into the degree of bronchial inflammation can be performed by measuring the fraction nitric oxide in exhaled air.
- House dust mite reduction is a useful measure for preventing asthma if sensitisation has been demonstrated.
- Breast-feeding during the first 4 to 6 months of life can be considered as a preventive measure in infants with an increased risk of developing asthma and allergy.

LITERATUUR

- 1 Laag J van der, Aalderen WMC van, Duiverman EJ, Essen-Zandvliet EEM van, Nagelkerke AF, Nierop JC van. Astma bij kinderen: consensus van kinderlongartsen over lange-termijnbehandeling. I. Diagnostiek. Ned Tijdschr Geneesk 1991;135:2316-9.
- 2 Hoekstra MO. Behandeling van astma bij kinderen; herziene richtlijnen van kinderlongartsen. Ned Tijdschr Geneesk 1997;141:2223-9.
- 3 Duiverman EJ, Brackel HJL, Merkus PJFM, Rottier BL, Brand PLP. Richtlijn 'Astmabehandeling bij kinderen' van kinderlongartsen (2e herziening). II. Medicamenteuze behandeling. Ned Tijdschr Geneesk 2003;147:1909-13.
- 4 Kerrebijn KF. Consensus astma bij kinderen. Ned Tijdschr Geneesk 1993;137:1239-46.
- 5 Boeck V de, Jongste JC de, Desager K. Longfunctieonderzoek bij kinderen. In: Demedts M, Decramer M, redacteurs. Longfunctieonderzoek. Leuven: Garnat; 1998. p. 269-81.
- 6 Marchal F, Loos N. Lung function testing in preschool children. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999;18:21-3.
- 7 Kamps AWA, Roorda RJ, Brand PLP. De piekstroommeter: beperkte rol in de diagnostiek en follow-up bij kinderen met astma. Ned Tijdschr Geneesk 2002;146:842-6.
- 8 Vries TW de, Wormmeester L, Pinxteren-Nagler E van, Bakker AJ, Brand PLP. Routinematig laboratoriumonderzoek bij kinderen, verwezen wegens recidiverend piepen en/of astma, niet zinvol. Ned Tijdschr Geneesk 2000;144:2107-11.
- 9 Holt PG, Macaubus C, Stumbles PA, Sly PD. The role of allergy in the development of asthma. *Nature* 1999;402(6760 Suppl):B12-7.
- 10 Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:30-7.
- 11 Gibson PG, Henry RL, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *Eur Respir J* 2000;16:1008-15.
- 12 Pijnenburg MW, Jöbsis Q, Jongste JC de. 'Inflammometrie' met stikstofmonoxide in uitademingslucht: een nieuw onderzoek bij longaandoeningen. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145:946-50.
- 13 Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1693-722.
- 14 Wahn U, Bergmann RL, Nickel R. Early life markers of atopy and asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28 Suppl 1:20-1.
- 15 Hofhuis W, Merkus PJFM, Jongste JC de. Nadelige effecten van passief roken op het (ongeboren) kind. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:356-9.
- 16 Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001;139:261-6.
- 17 Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002;360:901-7.
- 18 Sporik R, Hill DJ, Thompson PJ, Stewart GA, Carlin JB, Nolan TM, et al. The Melbourne house dust mite study: long-term efficacy of house dust mite reduction strategies. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:451-6.
- 19 Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. *NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. Lancet* 2001;358:188-93.
- 20 Strien R van. Of mite and man; epidemiological studies on determinants and effects of exposure to house dust mite allergens [proefschrift]. Utrecht: Universiteit Utrecht; 2002.
- 21 Koopman LP, Strien RT van, Kerkhof M, Wijga A, Smit HA, Jongste JC de, et al. Placebo-controlled trial of house dust mite-impermeable mattress covers: effect on symptoms in early childhood. Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:307-13.
- 22 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.
- 23 Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, 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;356:1392-7.
- 24 Koopman LP, Smit HA, Heijnen ML, Wijga A, Strien RT van, Kerkhof M, et al. Respiratory infections in infants: interaction of parenteral allergy, children care, and siblings. The PIAMA study. *Pediatrics* 2001;108:943-8.
- 25 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;153:653-8.
- 26 Cunningham J, O'Connor GT, Dockery DW, Speizer FE. Environmental tobacco smoke, wheezing, and asthma in children in 24 communities. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:218-24.
- 27 Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax* 1998;53:117-23.
- 28 Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjänen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics* 2000;106:1406-12.
- 29 Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994;88:373-81.
- 30 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. ETAC Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:929-37.
- 31 Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma [Cochrane review]. The Cochrane Library. Issue 2. Oxford: Update Software; 2002.
- 32 Geijer RMM, Essen-Zandvliet EEM van, Flikweert S, Brinkhorst G, Haan M de, Roorda RJ, et al. Landelijke transmurale afspraak: astma bij kinderen. Huisarts Wet 1998;41:144-6.
- 33 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). Samenwerking bij astma geeft lucht . . . ! Nascholingscahiers NHG. Utrecht: NHG; 2002.

Aanvaard op 15 mei 2003