E-SHOCK!

Digi-tijdschrift voor de ernstige allergische reactie

Een uitgave van het Nederlands Anafylaxis Netwerk ***3e uitgave 2015***

Colofon

Tineke en Frans Timmermans
Uitgever: Nederlands Anafylaxis Netwerk
E-Shock! Digi-tijdschrift voor de ernstige allergische reactie
ISSN 18745016
2015 Herfst

E-Abonnement op Shock!
Een E-abonnement kunt u afsluiten via:

www.anafylaxis.nl klik dan op
Neem een abonnement op E-SHOCK

Abonnees op het digitale blad E-Shock! zijn automatisch ondersteuner van het Nederlands Anafylaxis Netwerk, het Kennis en Informatiecentrum dat steun en advies geeft bij de omgang met de kans op ernstige allergische reacties. De prijs van een abonnement bedraagt minimaal 25 euro per kalenderjaar. Aanmelden geschiedt schriftelijk voor het lopende kalenderjaar, waarna het abonnement automatisch per jaar wordt verlengd. Betaling kan uitsluitend per automatische incasso.

Opzeggen van het abonnement geschiedt schriftelijk minimaal twee maanden voor het verlopen van het kalenderjaar.

Advertenties:

E-Shock! staat open voor advertenties. Wilt u adverteren in dit Digi-tijdschrift neemt dan contact op met het NAN. 078 639 03 56 of steun@ernstigeallergie.nl

Internationale Adviseurs:

Prof. dr. J. O'B Hourihane
Paediatrics and Child Health
Cork University Hospital,
Ireland

Lars K. Poulsen, Ph.D.
Head of Research, Professor
Allergy Clinic,
National University Hospital
Copenhagen Ø Denmark

Prof. Todor A. Popov, M.D. Ph.D.
Clinic of Allergy and Asthma
Medical

Prof. Wesley Burks M.D.
Paediatrics / Allergy and Immunology
Duke University Medical Centre
Durham, NC 27710
United States of America

dr. R. Pumphrey
Honorary Consultant Immunologist
Central Manchester & Manchester Children's University Hospitals.
United Kingdom

© 2015 Nederlands Anafylaxis Netwerk
Het materiaal in E-Shock! is niet bedoeld om de plaats van uw arts in te nemen. E-Shock! of het Nederlands Anafylaxis Netwerk kan niet verantwoordelijk gehouden worden voor acties van lezers ten gevolge van hun interpretatie van een artikel in dit tijdschrift. Wanneer er vragen of zorgen zijn, vraag het je behandelende arts. Verander nooit het dieet van je kind zonder het advies of de hulp van een behandelende arts of geregistreerde diëtiste

Adviseurs:

drs. A.P.H. Jansen
Internist-Allergoloog
Allergologen Maatschap Arnhem
& Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

Drs. M.W.H.M. Roovers
Internist-Allergoloog
St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg

Dr. T. Hendriks
kinderarts
Catharina Ziekenhuis Eindhoven

Mw. Prof. Dr. W.J. Fokkens
Afdeling KNO
Academisch Ziekenhuis Amsterdam

Mw. Prof dr. S.G.M.A. Pasmans
Dermatoloog
Universitair Medisch Centrum Utrecht

dr. A.C. Knulst
Dermatoloog
Universitair Medisch Centrum Utrecht

Mw. dr. J.N.G. Oude Elberink
Internist-Allergoloog
Academisch Ziekenhuis Groningen

Mw. dr. N.W. de Jong
Klinisch Onderzoekster
Academisch Ziekenhuis Rotterdam / Erasmus MC Rotterdam

dr. H. de Groot
Internist-Allergoloog
Reinier de Graaf Gasthuis, loc. Diaconessenhuis Voorburg,

Prof. Dr. A. E. Dubois
Internist Allergoloog
Academisch Ziekenhuis Groningen

Paramedisch Adviseurs:

J. de Jongh
Zelfstandig Diëtiste, Dordrecht

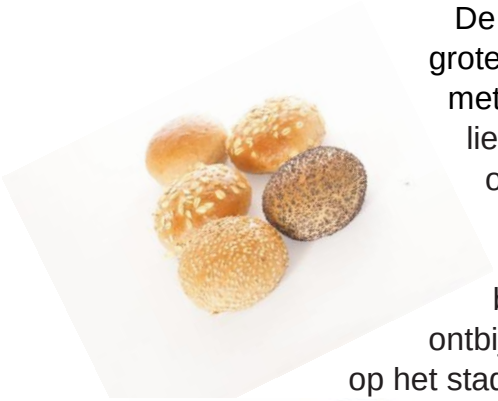
Overige Adviseurs

P. van Wesel
Verzekeringsdeskundige, Eurovesta, Wijchen

Het Nederlands Anafylaxis Netwerk is co-Chair van de
Food Allergy and Anaphylaxis Alliance &
CHAIR OF EAACI Patiënt Org Committee

Het werk van het Nederlands Anafylaxis Netwerk wordt in 2014 mogelijk gemaakt door de ongebonden financiële bijdragen van onze abonnees, ALK ABELLÓ, en MEDA Pharma, en Phadia,

Het Nationaal Schoolontbijt



De 13e editie van het nationaal schoolontbijt wordt nog groter en gezonder opgezet. Van 9 november tot en met 13 november gaan tijdens de ontbijtweek maar liefst 500.000 kinderen op 2.600 basisscholen samen ontbijten en leren ze via lesmateriaal meer over het belang van een gezond ontbijt. Naast meer scholen nemen ook meer burgemeesters deel: in 240 gemeenten ontbijt een schoolklas met de burgemeester op het stadhuis. Het gevarieerde ontbijtpakket met brood, allerhande beleg, fruit en drinken is nu uitgebreid met groente: komkommers.

Het ontbijt voor de scholieren bestaat uit tarwebolletjes, krentenbollen, volkorenbrood, halvarine, fruitstroop (denk aan bijv. appelstroop), smeerkaas, jam, 30+ kaas, halfvolle melk, fruit en groente.
Voor de kinderen met een glutenovergevoeligheid zitten er glutenvrije crackers in het pakket.

Burgemeestersontbijtjes
Net als bij de vorige twee edities ontbijten in veel gemeenten ook basisschoolklassen met hun burgemeester in het stadhuis. Ruim 240 burgemeesters gaan met hun jongste burgers aan de ontbijttafel. De ontbijtweek kent verder een opvallende opening in het Openluchtmuseum in Arnhem op maandag, het Binnenhofontbijt met kinderen en leden van de Eerste en Tweede Kamer op woensdag en op vrijdag een afsluitend Burgemeestersontbijt op een bijzondere plek.

En heeft u al contact opgenomen met uw school? Heeft u al geregeld dat uw voedselallergische kind ook veilig aan het schoolontbijt kan mee doen. Let wel dit is met de juiste maatregelen gewoon mogelijk. Uw kind hoeft tijdens dit evenement niet thuis te blijven, maar kan gewoon met zijn of haar vriendjes meedoen!!.

Via onze facebookpagina krijgen we ook vragen binnen een selectie waarvan we denken dat van belang is voor u als lezer plaatsen we in E-Shock:

V - Onderstaande informatie komt van schoolenallergie.nl PM: [NAN] een ernstige allergische reactie is per definitie een medische noodsituatie en het handelen ter beheersing van de ernstige allergische (anafylactische) reactie (m.a.w. het toedienen van een adrenaline auto-injector zoals de EpiPen® of Jext®) valt niet onder de voorbehouden handelingen."
Nu heb ik eergisteren een EHBO-instructeur gesproken die mij vertelde dat zij absoluut geen EpiPen bij iemand mogen zetten. Zij bellen eerst 112 en pas na toestemming (en dus na overleg over de toestand van de patiënt) van de hulpverlener aan de andere kant van de lijn, gaan zij over tot gebruik van de EpiPen. Hoe zit het nou? Ik vind het een verwarrende kwestie. Ook naar school- en BSO-personeel toe zou ik graag duidelijkheid geven. Groet, A.

A - Beste A,
De info op onze website is de juiste. ik zal je vanmiddag meer informeren
wettelijk gezien dient iedere burger in Nederland hulp te bieden in een noodsituatie naar beste weten en kunnen. Ook is wettelijk gesteld dat als je hulp biedt en je berokkend het slachtoffer schade, dan kun je aansprakelijk gesteld worden. Het hulp bieden is bewust op een hoog abstractie niveau gesteld en er wordt in de wet niet aangegeven welke de hulp inhoudt. Dit betekent dat als iemand hulp biedt door in een noodsituatie "help" te roepen deze persoon voor de wet aan zijn verplichting heeft gedaan. Echter... er staat ook "naar beste weten en kunnen" Dit betekent dat er wanneer er hulp geboden wordt door persoon A die weet of inschat dat iemand een anafylaxie heeft en deze persoon A weet dat het slachtoffer geholpen kan worden door het geven van de adrenaline auto-injector (AAI) (omdat hij geïnstrueerde was of een cursus heeft gevolgd), deze persoon A in deze situatie de AAI moet toedienen en dan pas 112 moet bellen.

Hoi! Weten jullie wat ik kan doen met oude epipennen die over datum zijn? Kan me heugen dat ik een keer een bericht langs zag komen dat ze ergens voor worden ingezameld.. zo niet breng ik ze gewoon naar de apotheek! Mvg Gwendolyn

Hi Gwen. Je kunt ze uiteraard ook gebruiken om te oefenen op een sinaasappel. Anders kun je ze ook sturen naar het NAN antw nr 139 3300VB Dordrecht

V - Hey! Zoals jullie misschien al weten ben ik allergisch voor noten en pinda, daarvoor heb ik natuurlijk zoals iedereen een aangepast dieet. Ik eet sinds een paar jaren biologisch en tot mijn schrik zag ik vandaag dat de nieuwe verpakkingen van molenaartje (bv rozijnenkoekjes) nu aangegeven staat dat er wellicht sporen van pinda's en noten in verwerkt kunnen zitten. Ik zie tegenwoordig steeds vaker voedselalerts, recepturen die plots veranderen en producten waarop

waarschuwingen staat aangegeven. Volgens mij blijft alleen Liga momenteel nog over. Ik vroeg mij af, hoe gaan jullie om met meldingen op verpakkingen en adviseren jullie de mensen met allergieën deze producten te vermijden of juist gewoon te consumeren. Ik hoop echt dat er eens een draai komt in de hoofden van fabrieken die in gaan zien dat er een bepaalde markt is die totaal benadeeld wordt met de huidige trends. Een andere vraag, wanneer vind er een volgende 'lotgenoten' dag voor volwassen plaats? Alvast bedankt voor jullie antwoord. Met vriendelijke groet,

A - Hallo K, Het "may contain" probleem is complex en helaas niet eenduidig. Zowel voor de consument als de producent is er geen duidelijke richtlijn. feit is dat er op veel producten een waarschuwing staat in het kader van het "kan sporen van .. "beleid. De reden waarom deze waarschuwing op het product gezet wordt is op dit moment niet goed te herleiden en wordt daarom ook veel gezien door de consument als "het zich indekken" van de producent. feit is wel dat dit niet voor elke producent de reden is. Vooral de grotere merk producenten hebben wel een zogenaamd allergenenbeleid en allergenen beheersing systeem en op basis van die methodiek wordt er ingeschat of er daadwerkelijk een risico is op "vervuiling" met een allergeen dat qua receptuur niet in het product thuishoort, en dan wordt er een waarschuwing op het product geplaatst. Dus voor de consument is er op dit moment niet duidelijk of het een "echte" waarschuwing is of dat het een waarschuwing is die nergens op gestoeld is. Ons advies hierin is dat de allergische persoon zich tot zijn of haar behandelaar moet richten en vragen hoe de behandelaar inschat hoe groot de kans is dat er op een minimale hoeveelheid (sporen) ernstig gereageerd kan en gaat worden. Er kan uitgezocht worden op welke hoeveelheid er een reactie optreedt (provocatie met zeer kleine hoeveelheid). op basis hiervan kan dan een inschatting gemaakt worden of producten met sporen vermeden moeten worden of dat je deze producten kunt consumeren.. Ik hoop dat e.e.a. duidelijk is, anders hoor ik het nog wel. Je kunt mij altijd hierover (of over iets anders bellen 078 639 0356)

V - Ik hoop dat jullie een antwoord hebben op mijn vraag. In Oudendijk woedt momenteel brand in een pindaverwerkingsfabriek. Wij wonen hier 13 km. vandaan en de wind staat precies onze kant op. Kan mijn zoon van bijna 6 met een ernstige pinda-allergie gewoon naar buiten??

A - Ja dat is te ver weg. Volgen ons moet je daar geen problemen mee hebben, je kan het wel ruiken waarschijnlijk maar dat moet verder geen punt zijn.

A - Wow! Bedankt voor jullie snelle antwoord! Top. En bedankt voor het advies, voelt toch veiliger nu ☺

Fabrieksbezoek bij INTERSNACK

Door Frans Timmermans

Het NAN maakt deel uit van de begeleidingscommissie voor het IDEAL onderzoek naar de verschillende aspecten over cashewnoten allergie dat geleid wordt door dr. Nicolette de Jong van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam.
Een van de partners in het onderzoek is Intersnack Nederland vertegenwoordigt door Harold Overkamp. De bijeenkomsten vinden afwisselend plaats bij een van de partners van het onderzoek en zo ook in Doetinchem bij Intersnack Nederland. Doordat het NAN die bijeenkomst niet heeft kunnen bijwonen was de heer Overkamp zo genereus om het NAN eens apart uit te nodigen voor een bezoek bij het bedrijf.

En zo toog ik op dag na mijn vakantie naar Doetinchem voor het bedrijfsbezoek. Intersnack Nederland maakt deel uit van de Intersnack groep, een grote Europese aanbieder van zoute snacks, noten, pinda's en aanverwante producten zoals o.a. pindakaas.
Intersnack heeft diverse productievestigingen in heel Europa. De producten van Intersnack worden zowel onder eigen merken zoals Jack Klijn, Chio, Pom-Bär en Millies, als onder private label (bijvoorbeeld merken die door supermarkten gevoerd worden of huismerken, e.d.) verkocht. Verder worden er halffabricaten vervaardigd voor de voedingsmiddelenindustrie.

Ik werd ontvangen door Harold en geïntroduceerd aan Henk (van Dam) , de Quality Assurance Manager, degene die ook het allergenenbeleid beheert (en beheerst). Het blijkt dat de verantwoordelijkheid voor de omgang met allergenen volledig

geïntegreerd is in de functies in de productie en dat de omgang met en verantwoordelijkheid voor allergenen dus niet alleen maar bij één persoon in het bedrijf ligt. Het is een gezamenlijke aanpak.

De opslagruimte waar verscheidene "bigbags" staan gevuld grondstoffen. Alles netjes gedocumenteerd opdat alles traceerbaar is.

Naast het gesprek mocht ik ook de productie locatie bezoeken. Er zijn op zo'n productielocatie speciale hygiënemaatregelen van toepassing. Net als het personeel moet je speciale kleding aan (witte food jas, haarnet, baardnetje) en voor het betreden moet je je handen wassen en daarna met desinfecterende, antibacteriële vloeistof je handen inwrijven. Dus helemaal geprepareerd gaan we de productieruimte in.

Het bedrijf is onderverdeeld in 10 hallen. Eerst lopen we naar een afgescheiden ruimte, speciaal ingericht voor een afnemer, waar speciale producten gemaakt worden volgens strikt vastgelegde specificaties met speciaal daarvoor ontwikkelde machines. Vervolgens via de opslagruimte waar pinda's staan in speciale big bags, deze worden gebruikt voor aanvoer, via intercontinentaal transport en tussenopslag van diverse pinda soorten en origine. Deze big bags worden sinds ca. 11 jaar speciaal gemaakt voor de telers en deze worden door hen gebruikt om de oogst in op te slaan en via zeecontainers te vervoeren naar Intersnack. Hierdoor is het gebruik

Hier staan de bigbags klaar om in de verwerkingsunit gestort te worden.

van “tweede hands” zakken (die eerst ook gebruikt zijn voor de opslag en vervoer van andere producten) uitgebannen en wordt de kans op kruisbesmetting aan de bron zo goed als voorkomen.
Deze big bags met pinda’s, die door middel van een codering en streepjes code op een groot etiket te herleiden is naar de bron, worden gebruikt om de productielijnen te voeden. Op het moment dat ik dat gedeelte van de productiehal bezocht werd er pinda’s in vlies voorbewerkt om er gebakken pinda’s met een pittig jasje van te maken (katjang pedis).

Nadat we deze productiehal doorlopen hadden, gingen we naar de volgende hal. Hier werden gecoate pinda’s geproduceerd. Eerst worden de pinda’s gereinigd, vervolgens bedekt met een beslag dat gekruid is en dan wordt alles door een bandoven geleid, gekoeld en dan direct in-line in een roterende machine van een extra smaakje voorzien.

Een blik op de installatie en de productie ruimte waar de hygiëne op een hoog peil staat

Van hieruit worden de gecoate pinda’s via een verdeelstation en metaaldetector op gewicht in consumentenzakjes gedaan. De voorgedrukte zakken worden gevormd, gevuld, geseald en via een transportband naar de omdoosverpakkingsunit vervoerd. Hier worden de zakken in een doos gedaan; doos gesloten , gecodeerd en opgeslagen voor transport naar de afnemer.

Als ik het geheel beschouw dan zie je dat er (ook al worden er op deze locatie alleen pinda en noten verwerkt) een gedegen allergenen beheer systeem is en dat het personeel zich bewust is, dat ondanks het feit dat er met verschillende hoog risico allergenen gewerkt wordt, kruisbesmetting uit den boze is. Zo wordt de

productie omgeving goed schoon gehouden, residu en morsingen worden gescheiden afgevoerd en niet verder verwerkt in andere producten. Ik ben niet op de andere locaties geweest, maar uit de verkregen info is de werkwijze en opleiding van het personeel ook op die locaties gelijkwaardig. Zo zal bijvoorbeeld in de nabije toekomst de productie van Lelystad, o.a. Chio snacks, worden uitgevoerd zonder de aanwezigheid van pinda of noten, waarmee deze producten ook voor personen met een allergie voor deze allergenen beschikbaar komen.

Internack en met name Harold Overkamp,

Dank voor de uitnodiging en uitleg.

Terughalen van voedingsmiddelen (Recall) vanuit het perspectief van de Retailer

Wat zijn de verantwoordelijkheden en voorgestelde acties voor de retailer, die zelf in het bezit van mogelijk besmet voedsel is? Helaas, als lid in de voedselketen, overeenkomstig de wet, zullen retailers op gelijke wijze aansprakelijk zijn als producenten bij wie de besmetting wordt geconstateerd.

Op 20 januari 2015 publiceerde de FSM Digest een artikel, waarin fabrikanten uitgelegd werden welke verantwoordelijkheden zich voordoen in het geval van de noodzaak om een voedselproduct recall uit te voeren en hoe zich voor te bereiden om hierop snel te reageren.

Maar retailers zitten veel verder in de keten en hoewel zij ook hun verantwoordelijkheden hebben, moeten ze vertrouwen op anderen hoger in de keten voor de informatie die nodig is om hun werk te doen.

In de meeste gevallen zal de retailer de eerste melding van een probleem krijgen van de fabrikant of distributeur. Dergelijke aankondigingen adviseren de retailer dat producten ABC van fabrikant DEF of distributeur besmet zijn met GHI en dat er reden is om het product uit de schappen te halen en de klanten te waarschuwen. Deze kennisgeving kan zelfs vóórdat een officiële recall (vrijwillige of verplichte) publiekelijk wordt uitgegeven aan de retailer worden verstrekt.
De publieke recall kan nadere informatie hebben, maar deze eerste melding is de start van het moment om met het eigen recall-plan van de retailer te beginnen.

Identificatie

Om in een winkel de stappen uit te kunnen voeren om het besmette voedsel dat binnen zijn controle ligt uit de schappen en de verkoop te verwijderen, zijn er bepaalde noodzakelijke identificatie stukjes informatie nodig die moet worden verkregen.
Deze informatie zal op het zelfde moment ook door de NVWA worden geëist van de fabrikant en distributeur en moet worden opgenomen in de officiële recall kennisgeving die vrijgegeven wordt voor het publiek.
Helaas zijn de onderzoeken door de overheid een continu proces en de informatie kan snel verspreid worden om de volksgezondheid te beschermen.
Maar meestal wordt er gewacht tot er meer informatie bekend is, zodat deze in daaropvolgende acties inclusief latere of gewijzigd recalls kunnen worden opgenomen:

- Namen van fabrikanten en distributeurs
- Beschrijving van het product
- Merk of generieke namen
- Maten (s) worden beïnvloed
- Lot of eenheid nummers
- Data vervaardigd, vervaldatum, vervaldatum
- Distributie middelen, transport entiteiten en betrokken geografische gebieden

Als deze informatie, of uit een informele kennisgeving of van een formele bekendmaking van de recall, de retailer bereikt dat de retailer het besmette product aanwezig kan zijn in uw schappen, moet u onmiddellijk handelen.
Als de informatie die op dat moment gegeven wordt u geen duidelijkheid geeft of de

retailer bij de ontvangers van de producten behoort die onder de terugroepactie vallen, kan de retailer het beste contact opnemen met de contactpersoon van de NVWA voor verdere verduidelijking.

Naast de directe ontvangst van informatie van fabrikanten, distributeurs of overheidsinstanties, moeten retailers een meer proactieve aanpak uitvoeren. Regelmatige controle van de website van het NVWA door winkeliers kunnen u een voorsprong geven op de problemen die op je weg kan komen. Op de website kunt u ook inschrijven op waarschuwingen en e-mails met betrekking tot voedsel recalls ontvangen. (Het Nederlands Anafylaxis Netwerk verzorgt een gratis waarschuwingsdienst voor iedereen die te maken heeft met voedselallergie en stuurt op basis van een verzendlijst, waar iedereen zich voor de ontvangst van een voedselallergiewaarschuwing kan registreren, de melding uit. Deze melding wordt ook op de website www.anafylaxis.nl en via sociale media (Facebook, Twitter en LinkedIn) verspreid. De kosten hiervoor worden betaald door het bedrijf dat de melding uit wilt laten gaan).

Verwijdering van het product

Als de retailer eenmaal zekerheid heeft dat deze in het bezit is van of eerder in het bezit was van de besmette producten, is het tijd om onmiddellijk actie te ondernemen om de volksgezondheid te beschermen.
Ten eerste, moet de retailer nagaan in hun faciliteiten of het product aanwezig is, inclusief planken, magazijnen, vrachtwagens, koelkasten en elke plaats waar zelfs kleine hoeveelheden van het product zou kunnen zijn opgeslagen. Isoleer dan de geïdentificeerde producten.

De aankondiging van de recall die de retailer ontvangt moet vermelden wat er met het product moet worden gedaan of dat het weg gegooid moet worden.
De aankondiging moet ook op een kleine poster opgehangen worden bij de plank waar de besmette product is verwijderd.

Zodra de retailer alle stappen heeft ondernomen om te verzekeren dat er geen nieuwe besmette producten kunnen worden verkocht, moet u de volgende maatregelen nemen om klanten die misschien al het product hebben gekocht te informeren.

Nogmaals, de NVWA Recall coördinator kan u van dienst zijn. Elementen van het aanmeldingsproces van een retailer kan omvatten:

- Persberichten
- Posters en flyers in de winkel
- Waarschuwingen op websites
- Het bijhouden van de individuele klant identificatie door middel van een creditcard aankopen, online aankopen en frequente shopper kaarten

De retailer zal een procedure moeten hebben om het personeel voor te bereiden hoe te reageren op consumenten die bellen of naar de klantenservice komen met vragen. Al het personeel moet zorgvuldig gemotiveerd zijn om bij vragen van klanten te kunnen verwijzen naar het management of klantenservice.

Voor producten met een beperkte houdbaarheid moet de retailer er niet van uit gaan dat, omdat de houdbaarheidsdatum vervalt, het risico van besmetting verdwenen is.
Het is geen verrassing dat consumenten vaak te consumeren voedingsmiddelen na de vervaldatum nog gebruiken. Dus als een product binnen de parameters van de producten geïdentificeerd zijn als besmet, moeten waarschuwingen en beschermende maatregelen nog voor enige tijd, zelfs na de vervaldatum aanwezig blijven.

De retailer zal gedetailleerde verslagen maken en bewaren van elke stap die je als retailer neemt om te kunnen tonen hoe je met het product bent om gegaan.

Kosten

De kosten van de behandeling van voedsel recalls kunnen bestaan uit gederfde winst, arbeidskosten en kosten om de waarschuwing in de media te vermelden. Klanten kunnen komen voor restitutie van hun kosten. Theoretisch zou het kunnen zijn dat de retailer aansprakelijk gesteld wordt voor ontstane persoonlijk letsel of zelfs voor dood door schuld. Voordat die situatie zich voordoet, moet de retailer de vrijwaringsbepalingen in uw inkoopcontracten nazien. Ook even opnieuw met uw verzekeringsagent rond de tafel gaan zitten om uw dekking te herzien voor zowel recall situaties maar ook voor eventuele geschillen.

Recalls zijn uitgegroeid tot een meer en meer frequente feit in het leven van de allergische consument. En, zowel overheidsinstanties en rechtzoekenden zijn op zoek naar mensen die verantwoordelijk zijn, en retailers worden op meer frequente basis verantwoordelijk gehouden.
Als retailer moet deze voorbereid zijn met een plan van aanpak waardoor het proces beter zal verlopen.

Tot heden zijn er via het NAN 24 voedselwaarschuwingen verspreid. Deze zijn via de Registratie Voedselalert lijst (Registreer je hier) verzonden en in te zien via de website (www.anafylaxis.nl) of via de sociale media Facebook (Voedselallergie Alert (www.facebook.com/VoedselallergieAlert) en FB NAN pagina (www.facebook.com/StichtingNAN), Twitter (https://twitter.com/AnaphylaxisNetw) of via LinkedIn (https://nl.linkedin.com/in/timmermansfrans. Een opsomming staat op de website, maar enkele voorbeelden staan hieronder:

VOEDSELALLERGIEWAARSCHUWING PINDA

KENT U MENSEN DIE, OF DIE KINDEREN HEBBEN DIE ALLERGISCH ZIJN VOOR PINDA
MAAK HEN DAN ATTENT OP DE WAARSCHUWING

Op verzoek van Choco Creation wordt deze waarschuwing verspreid.

Choco Creation heeft uit voorzorg besloten de Choco Creation Fruitmix terug te halen.
In de verpakking met lotcode 5132 en THT 19-11-2015 zijn door een productiefout mogelijk enkele chocolade gecoate pinda's in het product gekomen

De verpakking is voorzien van de waarschuwing "kan sporen bevatten van pinda's en noten".

Desondanks de waarschuwing dat mensen met een pinda allergie het product beter niet kunnen consumeren. Consumenten zonder pinda-allergie kunnen het product veilig consumeren.

VA ALERT

VOEDSELALLERGIEWAARSCHUWING MELK en EI
(Link to English version)

KENT U MENSEN DIE, OF DIE KINDEREN HEBBEN DIE **ALLERGISCH ZIJN VOOR MELK OF EI**

MAAK HEN DAN ATTENT OP DEZE WAARSCHUWING!

Op verzoek van STAR wordt deze waarschuwing verspreid.

STAR

Rijswijk 13 augustus 2015

STAR waarschuwt consumenten met een melk- en/of ei-allergie, de inhoud van het product STAR i mio Brodi Carne Mista Vleesbouillon met productiecode S023112204 en THT 23-01-2016 niet te consumeren

Star i mio Brodi Carne Mista Vleesbouillon bevat de allergenen selderij, melk en ei.

De Nederlandstalige sticker op de Vleesbouillon producten met de hierboven genoemde productiecode geeft aan dat het product Vleesbouillon alleen sporen van melk en ei kan bevatten, en er wordt bij de ingrediënten een percentage van de inhoud selderij aangeduid.

STAR adviseert consumenten met een allergie voor selderij en/of melk en/of ei de inhoud van dit product niet te consumeren.

Consumenten die geen allergie hebben voor bovengenoemde ingrediënten kunnen de Vleesbouillon gewoon consumeren.

Het gaat om verpakkingen met productiecode S023112204 en de houdbaarheidsdatum 23-01-2016. Deze code en datum zijn te vinden op de bovenzijde van de verpakking, rechts naast de schroefdop. Dit product is exclusief verkrijgbaar bij Albert Heijn.

Wij bieden onze verontschuldigingen aan voor het ongemak.

Overige informatie voor consumenten
Voor vragen verwijzen wij u door naar:
http://www.granfood.nl/contact/contact.html of u kunt bellen met +31 70 38 15 007
13 augustus 2015
STAR

Een service van het Nederlands Anafylaxis Netwerk

VOEDSELALLERGIEWAARSCHUWING SOJA en EI

KENT U MENSEN DIE, OF DIE KINDEREN HEBBEN DIE **ALLERGISCH ZIJN VOOR SOJA EN/OF EI**

MAAK HEN DAN ATTENT OP DEZE WAARSCHUWING!

HEMA

Op verzoek van HEMA wordt deze waarschuwing verspreid.

HEMA B.V waarschuwt mensen met een allergie voor soja en/of ei voor een probleem met de

HEMA VEGABALLETJES met artikelnummer 27220015 EN DEZE NIET TE GEBRUIKEN

SOJA stond niet vermeld op de verpakking en EI stond onder het kopje "bevat mogelijk", terwijl beide volgens receptuur aanwezig zijn in het product.

Tot 2-10-2015 stond dit niet correct vermeld op de verpakking, inmiddels is de verpakkingstekst aangepast en staan soja en ei vermeld in de ingredientenlijst en in de allergenendeclaratie.

Voor mensen die niet allergisch zijn voor soja en/of ei vormt dit product geen gevaar.

Wij bieden onze verontschuldigingen aan voor dit ongemak.

5 oktober 2015

HEMA B.V.

Een service van het Nederlands Anafylaxis Netwerk

Naar de website www.anafylaxis.nl
©NAN 5 oktober 2015

NEDERLANDS ANAFYLAXIS NETWERK

Voor U gelezen:

Wereldwijde prevalentie van notenallergie nader bekeken

Bijna alle noten zijn gerelateerd met fatale allergische reacties. Echter, de prevalentie van notenallergie in de verschillende regio's van de wereld zijn nog niet goed gekarakteriseerd. In het bekijken van onderzoeken die zijn uitgevoerd vanaf januari 1996 tot december 2014, hebben onderzoekers het beschikbare bewijs samengevat, waarmee meer inzicht komt op de wereldwijde impact van notenallergieën, en de tekortkomingen in kennis de er nog zijn.

Drie databases zijn opgenomen in de systematische review: OVID MEDLINE, EMBASE en PubMed. De 36 in aanmerking komende onderzoeken zijn gecategoriseerd op leeftijd, regio en inschattingsmethode van de notenallergie. Vierentwintig onderzoeken waren bij kinderen en de meeste (18) zijn uitgevoerd in Europa, terwijl acht uitgevoerd waren in het Verenigd Koninkrijk en vijf in de Verenigde Staten.
Hoewel slechts zeven onderzoeken gebruik maakten van de gouden standaard: dubbel blinde, placebo gecontroleerde provocatie, als basis voor hun inschattingen, gaven de resultaten van deze onderzoeken aan dat de prevalentie minder is dan 2%. Wanneer de resterende onderzoeken er bij genomen worden in dit overzicht, dan varieert de waarschijnlijke notenallergie prevalentie van 0,05 tot bijna 5%.

Prevalentie van individuele notenallergie varieerde aanzienlijk per regio: Hazelnoot is de meest voorkomende notenallergie in Europa; walnoot en cashew in de USA; en brazielnoot, amandel en walnoot worden het meest genoemd in de UK.

De auteurs bevelen aan om tijdtrends van individuele noten te monitoren evenals de totale prevalentie van notenallergie in het licht van de wereldwijde stijging van voedselallergieën.

Reference: McWilliam et al. 2015 Current Allergy and Asthma Reports.

Verbetering van het gebruik van “kan bevatten” allergenen aanduiding

In navolging van de oproep van de levensmiddelenindustrie om grotere duidelijkheid en begeleiding, hebben twee UK instituten, het instituut voor Voedsel veiligheid, integriteit & bescherming (TiFSiP) en het Chartered Institute of Environmental Health (CIEH) samen een Witboek opgesteld over voedselallergenen etikettering.
Het Witboek neemt de zorgen die tijdens industrie bijeenkomsten zijn geuit in overweging, in het bijzonder tijdens een expert ronde tafel bijeenkomst die in de UK in juni 2015 werd gehouden. De ronde tafel conferentie werd bijgewoond door: representanten van de horeca en producenten sectoren; door een organisatie die consumenten met voedselallergie; een toxicoloog met specifieke expertise op het gebied van allergenen beheersing, een milieu-gezondheidsprofessional en een specialist op het gebied van regelgeving met expertise van UK en EU allergenen wetgeving.

De focus van dit paper is gericht op de “kan bevatten” aspecten die ingebracht zijn door de deelnemers van de ronde tafel bijeenkomst. Het identificeert de maatregelen die de aan de onzekerheid gerelateerde levering en interpretatie van “kan bevatten” kan verminderen, identificeert belangrijke begeleidingsdocumenten en stelt verbeteringsgebieden voor.

De auteurs van het paper hebben als doelstelling om een debat te stimuleren tussen levensmiddelen / horeca personeel en consumenten met voedselallergieën over het gebruik van waarschuwende allergenen aanduidingen. Specifieke aandacht wordt gevraagd aan aspecten gerelateerd aan het doorgeven van “kan bevatten” aanduidingen van fabrikanten aan consumenten door levensmiddelen / horeca personeel.

Het gratis Witboek (in het Engels) is te downloaden via deze link.
website.http://www.tifsip.org/allergens_white_paper_form.html?RequestId=6b921464

Wie zal er allergisch worden? Volgen van kinderen vanaf de geboorte tot en met 18 jaar

Terwijl veel onderzoeken zich gericht hebben op de prevalentie van voedselallergieën bij jonge kinderen, is er niet veel bekend over de aandoening wanneer kinderen de pubertijd in gaan.
De auteurs van een recent onderzoek hadden als doel het natuurlijke verloop van melk -, ei - en pinda sensibilisatie te onderzoeken vanaf babytijd tot 18 jaar en om in te schatten of vroege voedsel sensibilisatie voedselallergie in de pubertijd voorspelde.
Sensibilisatie voor koemelk, kippenei en pinda werd gemeten door huid prik testen op de leeftijden van 6 maanden, 1, 2, 12 en 18 jaar bij meer dan 600 kinderen waarvan bij de geboorte ingeschat werd dat ze een hoog risico hadden om allergisch te worden.
Het onderzoek overwoog de invloed van geslacht, eczeem en luchtgedragen allergeen sensibilisatie in de babytijd en schatte de relaties in tussen vroege voedselsensibilisatie en sensibilisatie in de pubertijd en mogelijke voedselallergie tot het 18^{e} jaar.

Prevalentie van voedselsensibilisatie, speciaal voor ei en pinda is het hoogst in de babytijd en neemt af na de leeftijd van 12 maanden, hoewel melksensibilisatie piekte zowel bij 1 en 12 jaar. Jongens met op jonge leeftijd eczeem hebben de hoogste prevalentie van melk en ei sensibilisatie. Noch geslacht noch eczeem beïnvloed de prevalentie van pinda sensibilisatie in de tijd.

Voedselsensibilisatie bij de leeftijd van 12 maanden kan voorspellen welke kinderen een groter risico hebben om gesensibiliseerd te zijn in de pubertijd en mogelijke voedselallergie op 12 en 18 jaar, waarbij vroege sensibilisatie voor meer dan één voedselallergeen de sterkte voorspellende factor is. Nieuw opgekomen voedselsensibilisatie na de leeftijd van 2 jaar werd gezien bij 7% van de deelnemers aan het onderzoek.

Reference: Alduraywish et al. 2015. Pediatric Allergy and Immunology DOI: 10.1111/pai.12480

Ontwikkelen allergieën zich in de baarmoeder?

Michelle L. North PhD and Anne K. Ellis MD MSc FRCPC FAAAAI

De prevalentie van allergische ziekten is de afgelopen vijfentwintig jaar sterk gestegen, waardoor een zogenaamd allergie epidemie is ontstaan. Terwijl de milieuallergieën, die niezen en piepen veroorzaken zijn afgevlakt, zijn de getallen van voedselallergie bij kinderen omhooggeschoten [(1)].

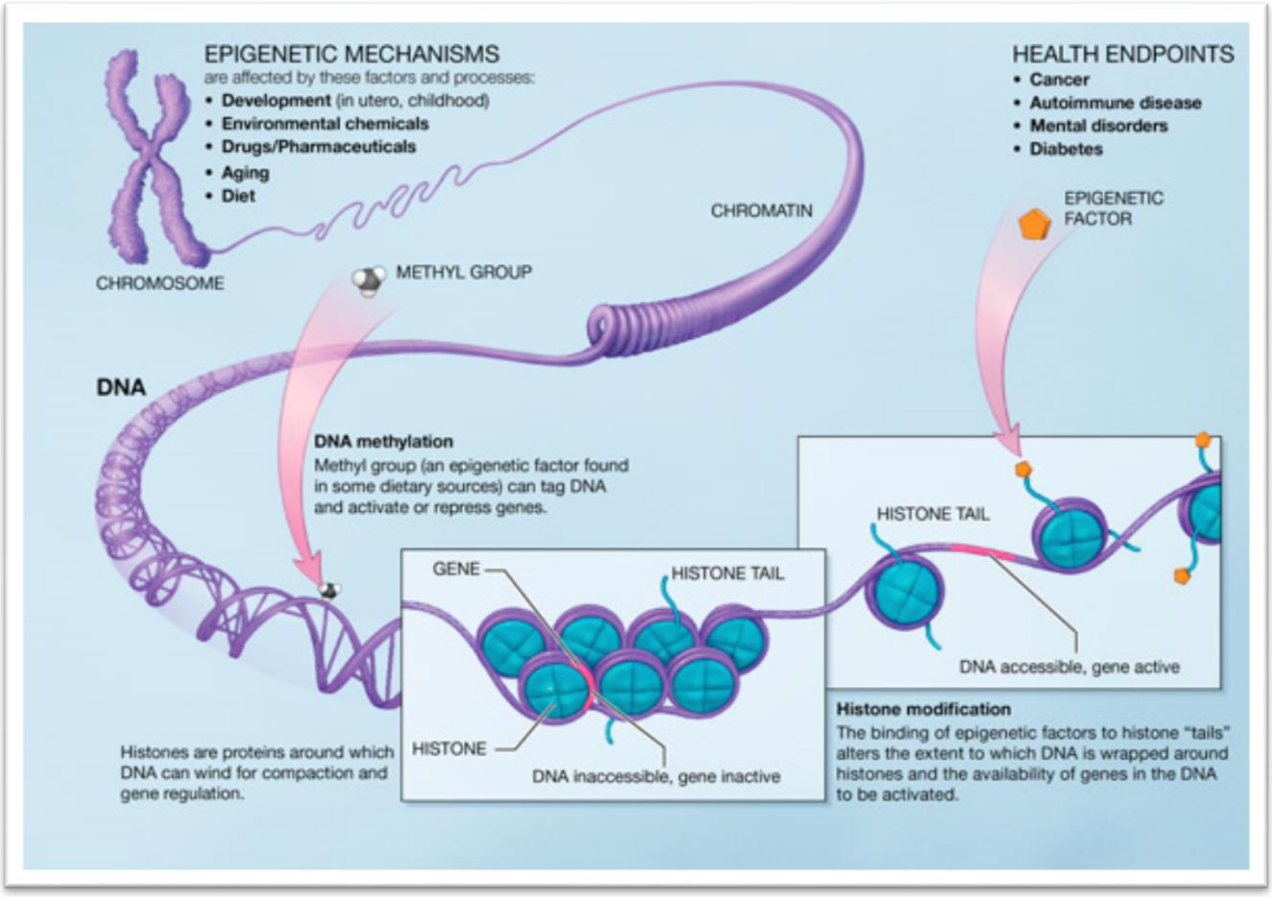
De vraag is, waarom?

Veel ideeën zijn er voorgesteld om de allergie-epidemie te verklaren, een van de eerste is de "hygiëne hypothese" die stelt dat we te schoon leven. Opwarming van de aarde wordt ook aangeduid, hogere temperaturen kunnen leiden tot langere pollenseizoenen. Andere theorieën rondom toenemende autoverkeer gerelateerde luchtvervuiling, gewas bemesting, de verwerking van levensmiddelen en het gebruik van antibiotica. Hoewel deze hypothesen allemaal relevant zijn ontbreekt concreet bewijs, en hoewel studies hebben aangetoond dat allergieën in families optreden, kan genetica alleen deze verontrustende trends niet verklaren.

Maar wat als we veranderingen in het milieu kunnen koppelen aan specifieke fysiologische reacties die niet alleen onszelf veranderen, maar onze kinderen en toekomstige generaties ook? Epigenetica kan dan dergelijke belangrijke gen-omgeving interacties helpen verklaren. Intensief onderzoek op dit aankomende gebied levert aanwijzingen op over hoe en waarom allergieën, en andere ziekten van het immuunsysteem, erger zijn geworden.

Epigenetica is de studie van de interactie tussen genen en het milieu, en hoe bepaalde kenmerken kunnen worden doorgegeven van de ene generatie naar de

volgende zonder dat de DNA-code [2] zelf verandert. Het gaat om chemische



modificaties van iemands genetisch materiaal, zodat de epigenoom kan worden gezien als de kleding van het genoom. Sommige lagen veranderen aanzienlijk tijdens de ontwikkeling en tijdens het leven kan het worden aangepast als reactie op omgevingsfactoren, terwijl andere lagen relatief permanent blijven. Verschillen in deze lagen, of chemische modificaties, leiden tot verschil in genexpressie - wanneer en hoe genen geactiveerd worden. Dit kan verklaren waarom mensen met dezelfde of vergelijkbare DNA zeer verschillende gezondheidseffecten kunnen hebben.

Chemische modificaties zijn verantwoordelijk voor veranderingen in de "epi genetische code" en omvatten DNA methylering en histon modificatie.
DNA methylatie is het toevoegen van een chemische groep (groep "methyl") aan DNA residuen waardoor gen silencing kan ontstaan, het uitschakelen van de expressie van dit gen.
Histon modificatie is vergelijkbaar, maar impliceert chemische veranderingen aan DNA verpakkingseiwitten bekend als histon. Deze verschillende veranderingen laten genen ofwel "open" of "gesloten" zijn op basis van hoe goed ze zijn gebonden

door hun histon-eiwitten, en ze werken samen met DNA-methylatie voor de beïnvloeding hoe toegankelijk het DNA is voor expressie.

Epi genetische veranderingen hebben aangetoond dat ze de werkzaamheid van belangrijke immuuncellen zogenaamde Regulatoire T-cellen (Tregs) regelen. Tregs zijn van cruciaal belang in het voorkomen van "overreacties 'van het immuunsysteem die, zoals gezinnen met allergieën weten, gevaarlijk kan zijn. Om redenen die we nog niet helemaal begrijpen, kan een "onschuldig" pinda-eiwit worden erkend als een dodelijke parasiet, waardoor de volle kracht van het immuunsysteem system los gelaten wordt. In het algemeen treden Tregs op als vredeshandhavers, en stoppen met het immuunsysteem overreactie bepaalde triggers. Hun ontwikkeling in de prenatale omgeving is van cruciaal belang voor de rijping van het immuunsysteem en kan de aanleiding zijn dat een aantal kinderen kwetsbaar voor deze overreacties.

Van DNA methylatie is aangetoond dat de neerwaartse regulering van de master Treg transcriptiefactor FOXP3-eiwit verantwoordelijk is voor de binding van specifieke DNA-sequenties en het regelen van de genetische informatie. Verstoren van FOXP3 en de effectiviteit van het vredeskorpscellen zullen worden aangetast, waardoor het immuunsysteem niet in staat is om escalerende immuunsysteemreacties te dempen. Research onderzoekt nog welke milieurisico's verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor deze epi genetische modificatie in de baarmoeder. Onlangs, onderzocht Kari Nadeau en collega's FOXP3 DNA-methylatie in Tregs of het gerelateerd is aan de blootstelling aan het omgevingsluchtverontreiniging [(3)]. Zij vonden dat bij astmatische kinderen uit een gebied met een hoge luchtvervuiling methylatie was toegenomen in hun bloed Tregs, vergeleken met astmatische kinderen uit een gebied met lage niveaus van luchtverontreiniging. Waardoor epi genetische modificaties in belangrijke immuuncellen worden veranderd door omgevingsfactoren.

In aanvulling op luchtverontreiniging en het immuun-modulerende effecten zijn er ook andere milieublootstellingen bekend die epi genetische veranderingen induceren. Er is bewijs dat bij prenatale blootstelling bekend staat om het risico op allergie ontwikkeling in de kindertijd, zoals roken door de moeder, te verhogen, althans mede kan optreden door epi genetische veranderingen.

Van roken tijdens de zwangerschap is aangetoond dat veranderingen door DNA-methylatie in blootgestelde kinderen, waarvan sommige overdragen kunnen worden aan de kleinkinderen [4] te induceren.

De prenatale omgeving kan blijvende effecten hebben op de gezondheid, op enige manier gemedieerd door epi genetische mechanismen, zoals blijkt uit huidig onderzoek.
Echter, om volledig te begrijpen waarom alleen bepaalde kinderen allergieën ontwikkelen, is het noodzakelijk om de immune complex en omgevingsfactoren beter te bestuderen in utero en op jonge leeftijd. Prospectieve onderzoeken zijn nodig - bijvoorbeeld geboortecohorten die beginnen tijdens de zwangerschap en de follow-up met de familie in de tijd om te zien of het kind allergieën ontwikkelt.
Dit soort onderzoek stelt ons in staat om gegevens met betrekking tot milieurisico's en biologische monsters te verzamelen voordat kinderen allergieën ontwikkelen, en is de enige manier om de basis oorzaken van allergische aandoeningen te isoleren.

Op Queen's University en Kingston General Hospital (KGH) hebben we de Kingston Anti navelstrengbloed Epigenetica (KACE) cohort opgericht. Vanwege de demografie van het gebied, omvat de KACE cohort zowel landelijke als stedelijke deelnemers, en bevat daarom kinderen met verschillende prenatale en vroege postnatale milieublootstellingen. Het onderzoek richt zich specifiek op het onderzoek naar het ontwikkelingsontstaan van allergische aandoeningen.
Na verloop van tijd, hopen we meer definitief te weten of epi genetica kan worden gebruikt om te voorspellen welke kinderen worden getroffen door allergische aandoeningen.
Het is echter zeker dat, tot nu toe, onderzoek slechts oppervlakkig epi genetische gebeurtenissen met betrekking tot de baarmoeder en het vroege leven dat langdurige gevolgen heeft op onze gezondheid heeft aangeraakt.

Meer info over het Kingston Allergy Research bezoek: http://kingstonallergy.ca.

References:

1. *Prescott S, Allen KJ. Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:155-160.*
2. *North MLN, and Ellis, A.K. . The role of epigenetics in the developmental origins of allergic disease. . Ann Allergy Asthma Immunol 2011;DOI: 10.1016/j.anai.2011.02.008*
3. *Nadeau K, McDonald-Hyman C, Noth EM, Pratt B, Hammond SK, Balmes J, Tager I. Ambient air pollution impairs regulatory t-cell function in asthma. J Allergy Clin Immunol 2010;126:845-852 e810.*

4. *Breton CV, Byun HM, Wenten M, Pan F, Yang A, Gilliland FD. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:462-467.*

Geneesmiddelenallergie: de impact van overregistratie en te weinig verificatie

Samenvatting

Geneesmiddelenreacties zijn geassocieerd met aanzienlijke mortaliteit en morbiditeit. Kennis, alertheid en het stellen van de correcte diagnose zijn cruciaal om ernstige reacties bij toekomstige behandelingen te voorkomen. **Echter maar een deel van de patiënten met een verdenking op geneesmiddelenallergie ondergaat ook diagnostisch onderzoek.** Een accurate diagnose bij een verdenking op geneesmiddelenallergie is van groot belang voor toekomstige behandeling en sociaaleconomische aspecten. Studies bij patiënten met een verdenking op penicillineallergie laten zien dat de meerderheid van de patiënten na diagnostische testen niet allergisch blijkt te zijn en dit middel goed tolereert. Recente studies laten ook zien dat niet bewezen allergie voor bètalactam-antibiotica een grote impact heeft op de klinische zorg en de daarmee samenhangende zorgkosten. Het is daarom van groot belang om te streven naar een consequent uitsluiten of bevestigen van een geneesmiddelenallergie, in het bijzonder wanneer er sprake is van een bètalactam-antibiotica-allergie.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2015;15:101-105)

Het falen van de introductie van voedselallergenen na een negatieve orale voedselprovocatie bij kinderen

J. P. M. van der Valk & R. Gerth van Wijk & Y. Vergouwe & N. W. de Jong

Samenvatting

Een van de doelen om een orale voedselprovocatie (VP) uit te voeren is het vermijden van onnodige eliminatie van voeding. In het geval van negatieve VP onderzoekresultaten, kan het voedsel geïntroduceerd worden. Het is echter niet bekend of patiënten overeenkomstig de uitslag van het onderzoek handelen.

Dit onderzoek evalueert de mate van introductie van pinda, hazelnoot, koemelk of kippenei na een negatief VP onderzoek. We onderzochten introductie grootte bij kinderen (0-18 jaar) met een negatieve VP uitgevoerd op de afdeling Allergologie van het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam vanaf 2008 tot 2013 en de factoren die de mate van introductie beïnvloedden.

Patiënten werden gevraagd om een vragenlijst over hun voedselprovocatie in te vullen. Totaal hebben 157 (38% meisjes, mean leeftijd tijdens de provocatie 6,9 jaar) personen deelgenomen aan het onderzoek. Van de VP onderzoeken hebben er 104 (56%) een succesvolle introductie uitgevoerd, 30 (16%) hebben een gedeeltelijke introductie (sporen of bewerkt voedsel) en 52 (28%) hebben een gefaalde introductie uitgevoerd.

Pinda en hazelnoot lieten statistisch belangrijkere lagere succesvolle mate van introductie zien. Leeftijd, geslacht, symptomen tijdens het VP onderzoek, dieet advies en de tijd tot de introductie beïnvloedde belangrijk de mate van introductie.
Een vierde van de kinderen waarbij de voedsel introductie faalde ervoeren symptomen tijdens de introductie.

Conclusie

Meer dan één vierde van alle kinderen met een negatief voedselprovocatie onderzoek hebben het voedsel niet geïntroduceerd. Het voedselprovocatie onderzoek in zijn huidige vorm haalt niet de doelstelling voor deze groep kinderen.

Wat is bekend:

- Wanneer het resultaat van een voedselprovocatie negatief is, zou het voedsel geïntroduceerd moeten worden in het dieet van het kind.
- Falen van deze introductie heeft negatieve consequenties voor de gezondheid van het kind.

Wat is nieuw:

- Falen van de introductie van voedsel na een negatief provocatieonderzoek word gemeld bij bijna 25% van de geprovoceerde kinderen
- Falen van de introductie na een negatief provocatieonderzoek wordt in belangrijke mate beïnvloed door leeftijd, geslacht, allergenen, symptomen tijdens de orale provocatie (volgens de ouders), advies, tijd wanneer gestart wordt met het eten van het voedsel, en symptomen tijdens de introductie.

Klinisch Management Review

Ernstige Astma bij Kinderen

Theresa W. Guilbert, MD, MSa, Leonard B. Bacharier, MDb, and Anne M. Fitzpatrick, CPNP, PhDc
Cincinnati, Ohio; St Louis, Mo; and Atlanta, Ga

Anafylaxie is het topje van de piramide van allergische reacties en omdat we op dit moment niet weten hoe ernstig een allergische reactie zal zijn na blootstelling aan een allergeen adviseert het NAN altijd dat je voorbereidt moet zijn en maatregelen moet hebben genomen om op een eventuele ernstige reactie te kunnen reageren. Wat we wel weten is dat er meerdere factoren zijn die er voor zorgen dat een allergische reactie uitmondt in een anafylaxie.
Astma is een van die factoren. Mensen met allergie én astma hebben een grotere kans op anafylaxie. Om deze kans te verkleinen is het belangrijk dat je meer kennis over de factoren hebt en zoals bij astma, dat je weet dat een goede beheersing cruciaal is. Het artikel hieronder geeft meer inzicht in de vele aspecten rondom astma; welke manieren er zijn om je astma te beheersen en welke medicijnen hierbij behulpzaam kunnen zijn.

Samenvatting

Het **fenotype** is het totaal van alle waarneembare eigenschappen (kenmerken) van een organisme. Het is het resultaat van de genetische aanleg (het genotype) van een individu en de invloed daarop van zijn omgeving. De term werd in 1911 bedacht door Wilhelm Johanssen (1857-1927), om onderscheid te maken tussen de erfelijke eigenschappen van een organisme enerzijds en het resultaat daarvan anderzijds. Het woord betekent letterlijk **verschijningsvorm** en is afgeleid van het Griekse *phainein*, doen schijnen, laten zien.

Een voorbeeld is de huidskleur bij mensen. Deze wordt deels door het genotype bepaald, maar ook beïnvloed door de zon (het milieu). In dit geval heeft dus ook de omgeving invloed op het fenotype.

Fenotype zou bijvoorbeeld uitgedrukt kunnen worden met de formule: *fenotype = genotype + invloed van buitenaf*

Wikipedia

Ernstige astma bij kinderen wordt gekarakteriseerd door aanhoudende klachten ondanks behandeling met hoge doses geïnhaleerde corticosteroïden of orale corticosteroïden. Kinderen met ernstige astma zijn onder te brengen in twee categorieën, moeilijk te behandelen astma of ernstige therapie resistente astma. Moeilijk te behandelen astma wordt gedefinieerd as slechte beheersing ten gevolge van niet juiste diagnose of nevenaandoeningen (comorbiditeiten), of slechte opvolging (van de behandeling) ten gevolge van tegenwerkende psychologische of omgeving factoren. In tegenstelling hiermee wordt resistente therapie gedefinieerd als moeilijke astma ondanks beheersing van deze factoren.

Het wordt steeds meer herkend dat ernstige astma een hoge heterogene aandoening is gerelateerd met een aantal klinische en ontstekingsfenotypen die beschreven zijn bij kinderen met astma. Richtlijn gebaseerde medicijn therapie van ernstige astma in de kindertijd

wordt primair gebaseerd op extrapolatie van gegevens uit volwassenonderzoek. De aanbeveling is dat kinderen met ernstige astma behandeld worden met hoge dosis inhalatie of orale corticosteroïden gecombineerd met langdurende bèta-agonisten en andere toegevoegde therapieën, zoals anti-leukotrinen en methylxanthinen. Het is belangrijk om de invloeden die de astma moeilijk maken te identificeren en aan te pakken, inclusief het herbekijken van de diagnose en verwijderen van oorzakelijke of verergerende factoren.

Betere definitie van de fenotypen en betere toepassing van therapie gebaseerd op individuele patiënt fenotypen zal waarschijnlijk de astma behandeling in de toekomst verbeteren.

ERNSTIGE ASTMA BIJ KINDEREN IS ANDERS DAN BIJ VOLWASSENEN

Extrapolatie van volwassen ernstclassificaties naar kinderen is om een aantal redenen moeilijk te doen. Volwassenen met astma laten meer een aanhoudend patroon zien, terwijl kinderen een patroon van snel evoluerende, frequent, en vaak ernstige exacerbaties kunnen hebben. Bij kinderen hebben ernstige exacerbaties die veroorzaakt worden door virale infecties en / of blootstelling aan allergenen die kunnen leiden tot gebruik van gezondheidszorg, maar blijven vaak asymptomatisch tussen deze episodes.[10,11] Fenotypen van ernstige astma bij kinderen verschillen van die van volwassenen en veranderen sneller. Het is derhalve noodzakelijk om fenotypen regelmatig te herwaarderen. Reacties op medicijnen[12] en de meer uitgesproken groei en bot rijping met nadelige effecten van inhaleerbare cortico steroïden (ICS)[13] verschillen ook tussen kinder en volwassenenastma. Longfunctiemetingen tonen ook verschillende patronen, zijn leeftijd afhankelijke en zijn eventueel binnen de normale grenzen ondanks aanzienlijke symptoomlast en medicijngebruik.[14-16] Het distale luchtwegen zijn meer getroffen en verhoogde distale longweerstand, bij de afwezigheid van significante grote luchtwegbetrokkenheid, verklaart waarschijnlijk de vaak onaangetast FEV1 waarden.[17] Bovendien, andere metingen van longfunctie,

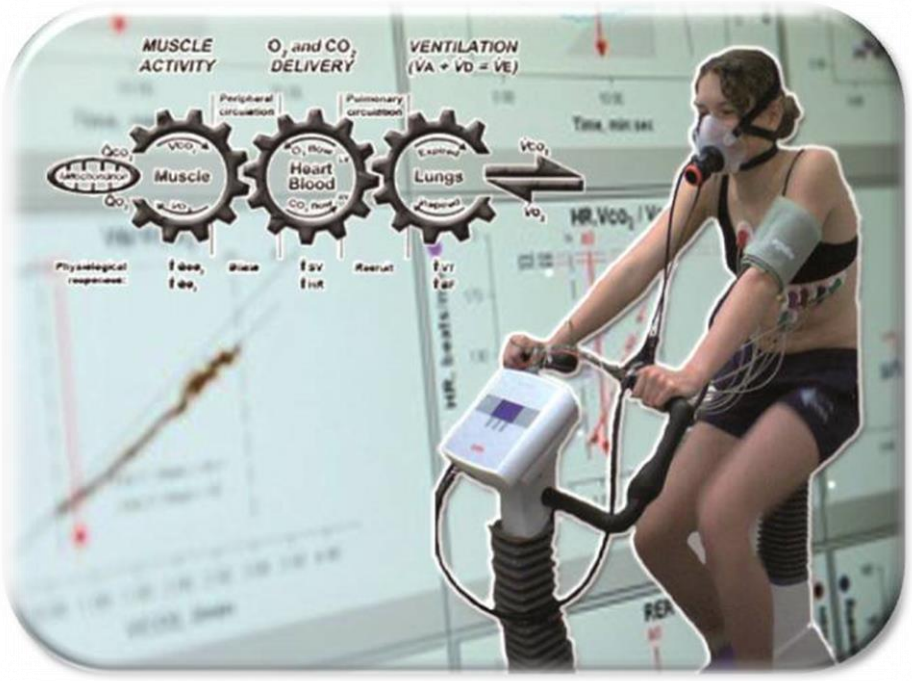
zoals FEV1 per geforceerde vitale capaciteit, voorspelde geforceerde expiratoire uitademing bij 25% tot 75% van de geforceerde vitale capaciteit voorspeld, of de mate van de luchtwegrespons op bronchodilatoren kan beter relateren met astma ernst.[15] Kinderen, vooral jongens, tonen meer hyperinflatie met verhoogde restvolume en de totale long capaciteit.[18] Meisjes met ernstig astma vertonen ook wat luchtopsluiting en beperking van de luchtstroom tijdens luchtwegverwijder onthouding maar in mindere mate dan gezien wordt bij jongens, en deze bevinding is in het algemeen omkeerbaar met bronchodilation.[19]

Resultaten van epidemiologische studies tonen aan dat kinderen met atopisch astma een langzame daling in longfunctie in de tijd hebben.[14,20,21] Deze afname van de longfunctie kan worden versneld bij kinderen met ernstige astma. Kinderen met ernstige astma zijn doorgaans meer atopische, met hogere serum IgE niveaus en laten omkeerbare luchtwegobstructie zien ten opzichte van hun volwassen tegenhangers. Kinderen met ernstige astma worden onderscheiden door hogere uitgeademde stikstofmonoxide (FENO), hogere niveaus IgE en eosinofielen, en differentiële patronen van sensibilisatie voor aeroallergenen met name voor schimmels.[3] Ernstige astma kan het gevolg zijn van onderliggende ernst van de ziekte door aanhoudende luchtwegontsteking en relatieve corticosteroïde ongevoeligheid, [22-24] of door een slechte astma controle te wijten aan een aantal biologische, ecologische en / of sociale factoren.[7,25,26] Adolescenten hebben een verhoogd risico van een hogere prevalentie van ernstige astma en sterfte aan astma als gevolg van verminderde naleving van de behandeling en de toegenomen risico's door hun gedrag (roken, gebruik van illegale drugs). Slechte therapietrouw wordt ook geassocieerd met complexe behandelingen, familiaire belasting, onvoldoende toezicht van het kind, en de mogelijke secundaire voordelen verbonden met slecht gecontroleerde asthma.[27] Slechte astma controle kan te wijten zijn aan de arts van het kind door zich niet te houden aan evidence-based richtlijnen voor de behandeling van astma of door verkeerde inschatting van de symptoomlast van het kind[28], kinderen kunnen een comorbiditeit, zoals sinusitis en stembanden dysfunctie, hebben, dat astma kan verergeren of nabootsen, maar zal niet reageren op de astma behandeling.[9]

DIFFERENTIAAL DIAGNOSE

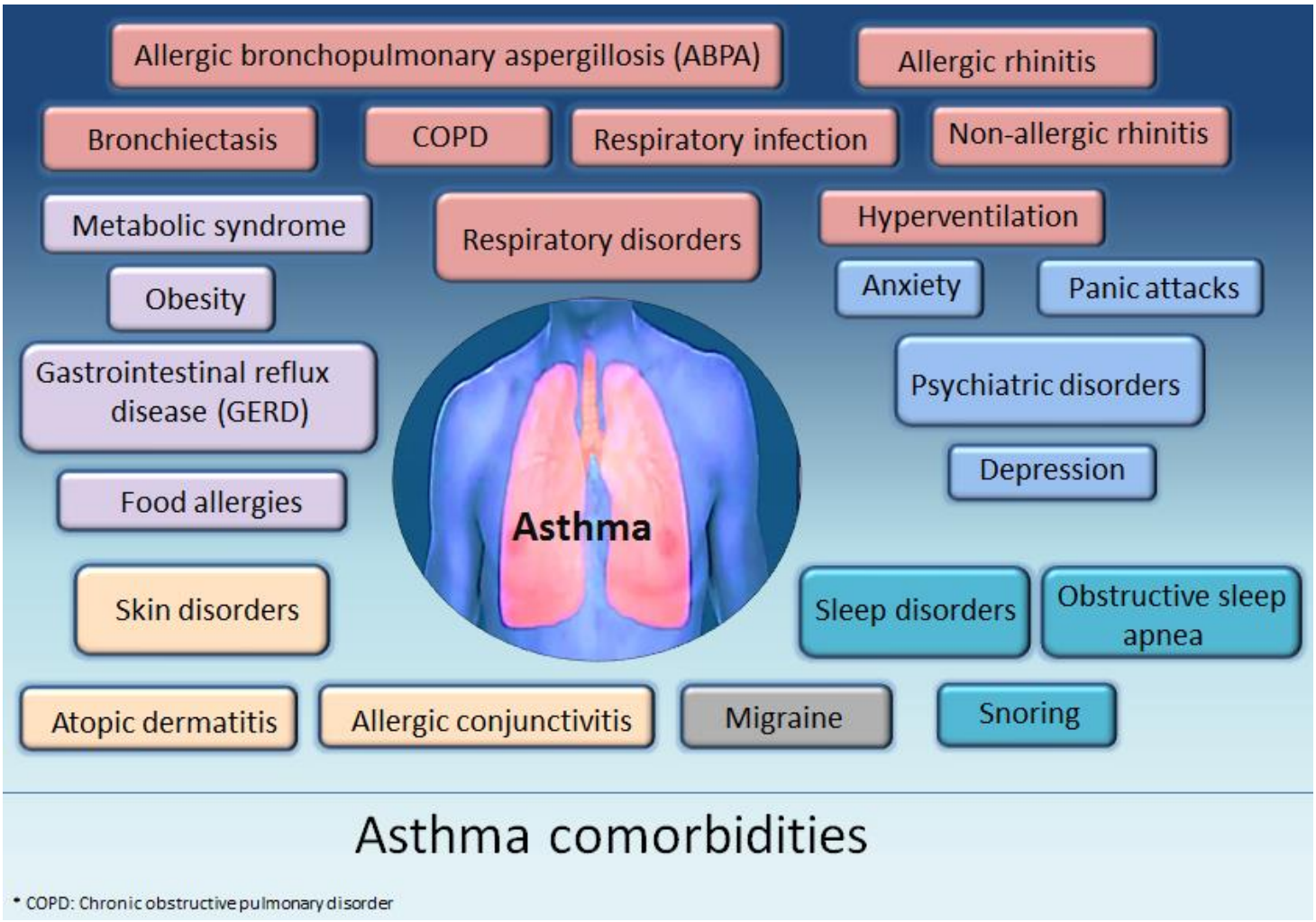
Verscheidene aandoeningen die astma nabootsen moeten tijdens de evaluatie van een kind met ernstige astma overwogen worden. Deze omvatten de volgende: Structurele luchtweg onvolkoomheden; intra-bronchiale obstructie; aspiratie; gastroesofagale reflux met of zonder weerkerende micro-aspiratie; cystisch fibrose; ciliare dyskinesie; immuun dysfunctie; bronchinctasie, pulmonaire oedeem; longaandoening van prematuriteit; bronchiolitis obliterans syndroom; en hypersensitiviteit pneumonitis.

LABORATORIUM, PULMONAIRE FUNCTIE, BRONCHOSCOPIE EVALUATIES



Bij de evaluatie van een kind met ernstige astma horen ook fysiologische metingen, zoals pre- en post-bronchodilatoren spirometrie en lichamelijk onderzoek. Dit kan de inschatting van luchtwegontstekingen bevatten, zoals FENO, sputum eosinofielen, bronchoscopie en bronchiale biopsie; en onderzoeken voor allergische sensibilisatie, zoals specifieke allergeen IgE or aeroallergenen huidpriktesten, of toegevoegde evaluatie over comorbiditeiten of aandoeningen die astma nabootsen (tabel II). Ten slotte wordt de co-existentie van corticosteroïd receptor en farmacokinetische afwijkingen in verband gebracht met een slechte respons op corticosteroïden bij kinderen. Als zodanig, kan het testen uitgevoerd bij gespecialiseerde centra voor corticosteroïdengevoeligheid worden beschouwd als een corticosteroïd farmacokinetisch onderzoek en corticosteroïd-lymfocyten stimulatie assays.[82,83] De 2014 richtlijnen van de European Respiratory

Society en de American Thoracic Society (ERS/ATS) over ernstige astma bevelen aan dat borst berekende tomografieën alleen maar verkregen moeten worden wanneer er atypische symptomen aanwezig zijn en ze bevelen niet aan dat sputum eosinofielen of FENO routinematig verzameld worden bij kinderen gebaseerd op de aanwezige gegevens.



COMORBIDITEITEN

Ernstige astma bij kinderen wordt geassocieerd met verschillende comorbiditeiten, zoals obesitas, gastro-oesofageale reflux, disfunctionele ademhaling en mentale stoornissen, waardoor de ernst van astma symptomen verergeren. Evaluatie deze aandoeningen moet worden uitgevoerd (tabel II).

OBESITAS

Interacties tussen obesitas en astma zijn complex. Obesitas kan leiden tot kortademigheid als gevolg van deconditionering, een niet veel voorkomende – inflammatoire vorm van astma, en corticosteroïden resistance.[85] Omgekeerd wordt het risico op obesitas verhoogd door de inspanningsintolerantie en bijwerkingen van de behandeling geassocieerd met ernstige astma.

GASTRO-OESOFAGEALE REFLUX

Het bewijs dat de symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte (GERD) astma veroorzaakt of dat de behandeling van GERD de symptomen van astma verbetert wordt niet duidelijk.[86,87] Bovendien werd in een recente studie van 306 kinderen met astma gevonden dat de behandeling van asymptomatische GERD met lansoprazol niet geassocieerd werd met verminderde astma symptomen of verbetering in de longenfunctie.[88]

Hoewel sommige onderzoekers suggereren dat, wanneer symptomatische GERD aanwezig is, dan moet dit op de juiste manier worden behandeld.[9,27,89,90]

Tabel II. Comorbiditeit en aanvullende diagnoses dat astma ernst van nabootsen astma kan verergeren *

- Verdacht comorbiditeit of aanvullende diagnoses Diagnostische test of evaluatie
- Structurele afwijking (luchtweg malacia, vasculaire ringen en / of stroppen, tracheale stenose en / of vliezen, cystische laesies en / of massa's, tumoren en / of lymfadenopathie en / of cardiomegalie)
- Fiberoptische bronchoscopie, long CT
- Intra bronchiale obstructie (bv ingeademd vreemd lichaam, tuberculose) Glasvezel of starre bronchoscopie
- Dysfunctie ademhaling (bijv. stembanden disfunctie, paniekaanvallen) Fiberoptische bronchoscopie, logopedie evaluatie
- Aspiratie (bv, neuromusculaire ziekten, ontwikkelingsstoornissen afwijkingen, slikken stoornis)
- Slik evaluatie
- Gastro-oesofageale reflux, met of zonder terugkerende microaspiratiie pH of impedantie sonde studie, EGD
- Cystic fibrosis Sweat chloride test, genetische screening
- Ciliare dyskinesie Ciliare biopsie
- Immuunstoornissen serum immunoglobulinen, waaronder IgA, IgG, IgM en IgG
- subklassen en vaccin antilichaam reacties (Haemophilus,
- tetanus en Pneumococcus)
- Bronchiëctasieën (bijvoorbeeld cystisch fibrosis, syndroom van kartagener, immuun disfunctie)
- Hoge-resolutie long CT
- Longoedeem (bv, hartstoornis) Borst radiografie, echocardiogram
- Ziekte long van prematuriteit Geschiedenis van vroeggeboorte
- Bronchiolitis obliterans Hoge-resolutie CT long, long biopsy
- Sinusitis Sinus CT
- Hypersensitiviteitspneumonitis (bijvoorbeeld allergische bronchopulmonale aspergillose, gevogelte aanwezig Aero-allergeen gevoeligheid)
- Aspergillus IgE, precipitinen, sputum cultuur; vogel IgE, antigen precipitinen, blootstelling geschiedenis
- Psychologische factoren (depressie en / of angst) psychologische screening en / of evaluatie
- Obesitas BMI, body mass index; CT, computertomografie; EGD, gastroscopie.

* Aangepast van Ref 170.

RHINITIS en / of SINUSITIS

Allergische Rhinitis en Allergische Sinusitis komen vaak als comorbiditeiten voor bij patiënten met astma, zowel bij kinderen als bij volwassenen.[91-93]
Het is niet geheel duidelijk of de behandeling van sinusitis een verbetering oplevert bij de behandeling van ernstige astma; sommige onderzoekers hebben gesuggereerd dat wanneer sinusitis aanwezig is, dit ook op de juiste manier moet worden behandeld.[27]

STEMBANDEN DYSFUNCTIE

Disfunctionele ademhaling is gebruikelijk bij patiënten met astma en de symptomen lijken vaak op die van asthma.[94,95] Bovendien bleken tot 15% tot 50% van de kinderen met astma stembanden dysfunctie te hebben.[96]

PSYCHOLOGISCHE FACTOREN

Depressie en angst zijn goed bekend als belangrijke risicofactoren voor frequente astma gerelateerde spoedeisende hulpafdelingsbezoeken en mortaliteit.[97]
Deze psychologische factoren kunnen direct door neuraal gemedieerde paden optreden en hebben effecten op therapietrouw.[98]

ASPIRINE GEVOELIGHEID en ENDOCRIENE FACTOREN

Een aantal voorwaarden die kunnen bijdragen aan de ernst van astma zijn algemeen bekend bij volwassenen met astma en soms relevant kinderen. Deze omvatten aspirine gevoeligheid en hormonale factoren, waaronder exacerbaties met betrekking tot de menstruele cycle.[99]

EVALUATIE

Analyse van het recente onderzoek naar ernstig astma geeft aan dat een gestructureerde aanpak van de evaluatie en de therapie belangrijk is.[46,100] Eerst moet het kind worden beoordeeld op aandoeningen die astma (zie de sectie differentiële diagnose) kan nabootsen. In 37 jonge kinderen met een ernstige piepende ademhaling die niet reageren op de therapie, Saglani et AL[101]werd structurele afwijkingen op bronchoscopie in 36% gevonden en het bewijs van gastro-oesofageale reflux (een abnormale pH studie of lipide-beladen macrofagen

op bronchoalveolaire lavage) in 57%. Bovendien moet het kind en zijn of haar familie worden geëvalueerd voor de slechte naleving van de behandelingsregime. Gedegen opleiding over hoe en wanneer astma-apparaten en astmamedicijnen te gebruiken en moet een schriftelijke astmaplan geleverd zijn.[97]

Gewoonlijk is het noodzakelijk om geneeskunde of medische dossiers beoordelen op tekenen van slechte therapietrouw. Elektronische bewaking van het medicijngebruik is beschikbaar, maar wordt voornamelijk gebruikt als onderzoeksinstrument.

Een zorgvuldig van zoeken comorbiditeiten of triggers die bijdragen aan de ernst van astma, zoals het identificeren van blootstelling aan milieu-allergenen of irriterende stoffen is noodzakelijk. Passieve of persoonlijke tabaksrook blootstelling kan worden geassocieerd met een slechte respons op behandeling. Stoppen met rokenprogramma's kunnen behulpzaam zijn. Screening op psychosociale problemen met psychologische vragenlijsten of evaluatie kan de moeite waard zijn. Regelmatige klinische bezoeken zijn nodig om een diagnostische evaluatie te voltooien; uitgebreide trigger, apparaat, en astma onderwijs; en eliminatie van factoren die astma verergeren.[97] Gevalideerde symptoom-gebaseerde vragenlijsten voor de beoordeling van astmacontrole kunnen worden gebruikt en langdurig gevolgd worden.[102] Huisbezoeken kunnen ook nuttig zijn om de naleving van de behandeling, blootstelling aan allergenen en tabak, en psychosociale factoren te evalueren.[103] Corticosteroïden responsiviteit kan worden geëvalueerd door middel van orale corticosteroïden hoge dosis gedurende 2 weken of een injecteerbare dosis tri-amcinolon welke gegeven wordt in de kliniek. Probleem en longfunctie reactie op corticosteroïden worden gewoonlijk 2 tot 3 weken na deze therapieën geëvalueerd. Een waargenomen positieve reactie op tri-amcinolon is waarschijnlijk te wijten aan de gehandhaafde naleving en zou een slechte therapietrouw suggereren als een oorzaak van slecht gecontroleerde asthma.[27]

MANAGEMENT, BEHANDELING, CONVENTIONELE THERAPIE

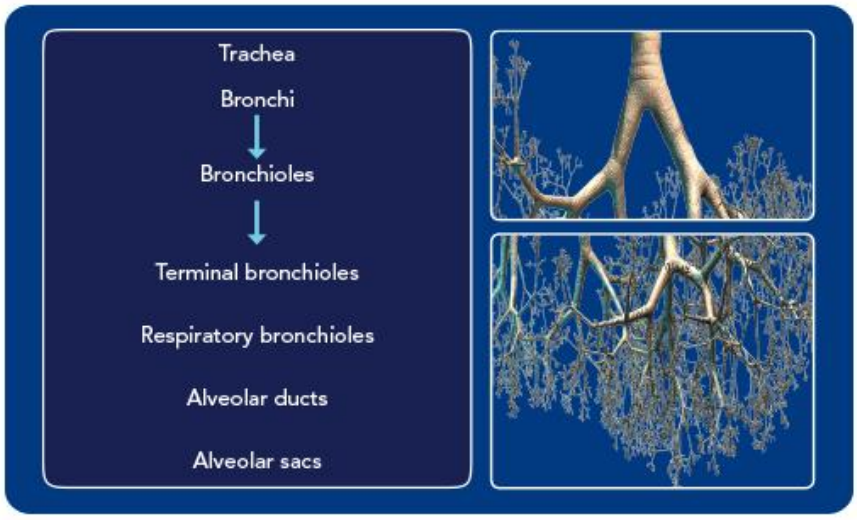
Momenteel is de richtlijn gebaseerde medicamenteuze behandeling van ernstige astma bij kinderen hoofdzakelijk gebaseerd op geëxtrapoleerde data uit volwassen studies. De aanbeveling is dat kinderen met ernstige astma worden behandeld met een hogere dosis ICS of orale corticosteroïden in combinatie met langwerkende b-

agonisten (LABA) en andere aanvullende therapieën.[27,97,104] Resultaten van een aantal studies toonden geen bewijs van secundaire preventie van symptomen en het voorkómen van een achteruitgang van de longfunctie,[105-107] terwijl de resultaten van andere studies aantonen dat vroege behandeling met dagelijkse ICS de ernst van de ziekte kan veranderen wanneer deze geïnitieerd wordt in de kindertijd en kan leiden tot minder ernstige astma-exacerbaties en een kleinere daling van de longfunctie vergeleken met kinderen die met placebo zijn behandeld.[108] Echter, hoge doses ICS wordt geassocieerd met een verhoogd risico op bijniersuppressie en groei bij kinderen.[27] Toch is er bewijs dat volwassenen met astma die met een hoge dosis ICS behandeld zijn, dat de ICS minder goed geabsorbeerd wordt in de luchtwegen vergeleken met gezonde controls.[109,110]

Aldus, bij patiënten met ernstige astma en vermoedelijk grotere luchtwegontsteking, zijn hogere doses ICS geschikt. Er zijn weinig studies van een hoge dosis ICS bij kinderen met ernstige astma; toch is er enig bewijs dat de orale doses corticosteroïden kan worden verlaagd als kinderen worden behandeld met hogere doses ICS.[111] Als nauwkeurige controle van de groei en / of een jaarlijkse test van de bijnierfunctie met overleg met een pediatrische endocrinoloog als afwijkingen worden gevonden kan een nuttig strategie zijn.[27]

KLEINE DEELTJES ICS

Er wordt gedebatteerd of distale en / of perifere luchtwegontsteking een grotere rol speelt bij ernstige, therapieresistente astma of in plaats daarvan slechte distale luchtwegen afzetting weergeeft van conventionele ICS. Dienovereenkomstig, de systemische verspreiding van orale corticosteroïden en het gebruik van kleine deeltjes ICS, zoals extra fijne Beclomethason of Ciclesonide, kan een meer effectieve manier zijn voor de distale luchtwegen door verbeterde deposition.[112,113] Het blijft onduidelijk of fijnkorrelige ICS effectiever is dan grote deeltjes ICS bij de



behandeling van ernstige astma. Een gerandomiseerde, prospectieve studie van volwassenen met milde tot matige astma hebben verbeteringen aangetoond in de kleine luchtwegen, een verminderde alveolaire FENO en computertomografiemetingen van expiratoire longvolume na methacholine uitdaging na 5 weken van ciclesonide behandeling in vergelijking met placebo.[112]

Een andere studie die een retrospectieve cohort studie gebruikt van grote longitudinale gezondheidszorgdatabank toonde betere resultaten bij astma van volwassen patiënten die behandeld zijn met een combinatie van kleine deeltjes ICS en een LABA opzichte van combinaties met grotere deeltjes ICS.[114,115]

Vergelijkbare bevindingen van verbeterde astma resultaten werden gevonden in andere databank retrospectieve studies van volwassenen met slecht gecontroleerde astma behandeld met grote deeltjes ICS opzichte van fijnkorrelige ICS monotherapy.[116,117] Daarentegen zijn bij meta-analyse van gerandomiseerde, gecontroleerde studies geen verschillen gevonden bij astma uitkomsten tussen kleine en grotere deeltjes ICS.[118-120], een kruisvergelijking van kleine en grotere deeltjes ICS van kinderen van 6 tot 12 jaar vertoonde geen bijkomend voordeel voor de behandeling met kleine deeltjes ICS in de metingen van de kleine luchtwegen ontsteking.[121]

ORALE CORTICOSTEROÏDEN

Een klein deel van de kinderen kan continu orale corticosteroïden nodig hebben om hun astma onder controle te houden. Gebruik van hoge dosis systemische corticosteroïden op lange termijn verhoogt het risico op systemische bijwerkingen, zoals groeivertraging, bijniersuppressie en veranderde huid en botten metabolism.[122-124] Indien deze therapie gebruikt wordt moet de dosis geleidelijk oplopen naar de laagste dosis die nodig is om de symptomen te beheersen.[27]

LANGWERKENDE B-ANTAGONISTEN (LABAs)

Deze medicijnen, in combinatie met ICS, worden als leidraad voor therapieën aanbevolen (Nationale Astma Education and Prevention Program, Global Initiative

on Asthma, ERS / ATS); er zijn echter vragen over het verhoogde risico van ernstige exacerbaties, met name bij patiënten van Afro-Amerikaanse afkomst,[125] en lagere werkzaamheid bij kinderen[126,127]. Een recente studie in schoolgaande kinderen met hardnekkige astma die niet onder controle is wanneer ze op een lage dosis ICS therapie zijn, heeft aangetoond dat stapsgewijze ophoging behandeling met LABAs significant meer kans heeft op verbetering van astmasymptomen en longfunctie dan bij zowel ICS of leukotriëne stapsgewijze ophogingtherapie.[128] Echter, er was aanzienlijke variabiliteit in de respons op de behandeling, die de noodzaak voor een regelmatige controle en aanpassing van de astmatherapie van elk kind suggereert.

ANTILEUKOTRIËNEN

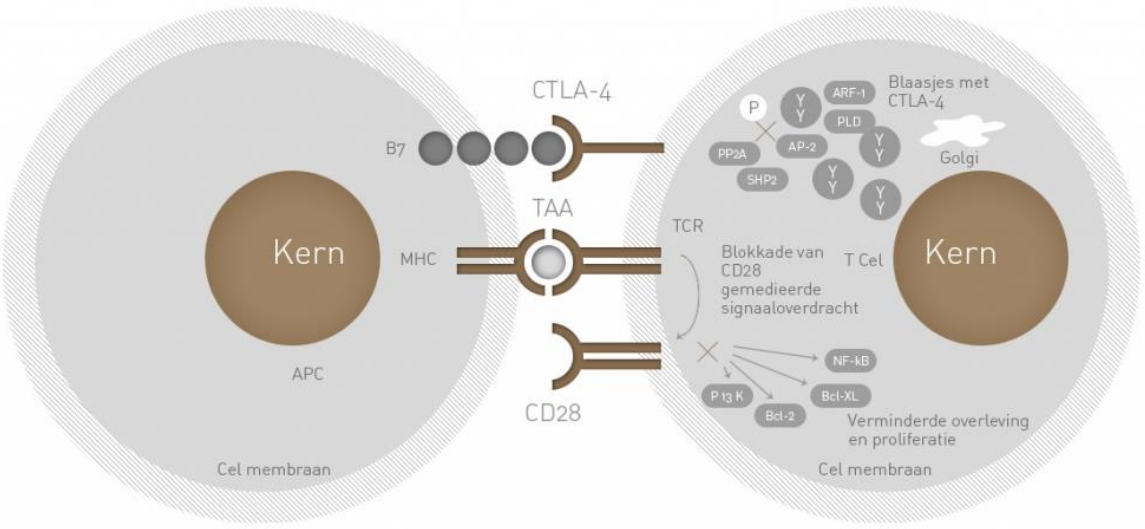
Deze medicijnen worden momenteel in meerdere richtlijnen als opstaptherapie gebruikt voor de behandeling van ernstige astma,[97.104] en er is recent bewijs dat het ook een effectieve strategie kinderen kan zijn, hoewel niet zo groot als LABA opstaptherapy.[128] Echter, met kinderen, is het niet duidelijk wat de fenotypische kenmerken van een leukotriëne responder met ernstige astma zou zijn.[27] In volwassenen, is er bewijs om het gebruik van leukotriëne therapie als opstap behandeling van patiënten met aspirine-gevoelige astma te ondersteunen.[129] Volwassen patiënten die hoge doses ICS vereisen voor een aanzienlijke verbetering van de symptomen, longfunctie, en b-2-agonisten met een hoge dosis zafirlukast.[130]

METHYLXANTINES

Deze medicijnen kunnen ook worden gebruikt als opstapbehandeling voor ICS, hoewel de toevoeging van theofylline aan ICS een kleine verbetering in longfunctie geeft gelijk aan verdubbeling van de dosis ICS.[131] Onderzoek naar het gebruik van xanthinen in combinatie met ICS (met of zonder LABAs) in ernstige astma ontbreekt.
Gezien het veiligheidsprofiel, is een lage dosis theofylline voorgesteld voor gebruik

vóór andere behandelingen bij jongeren met ernstige asthma.[27,104]

SPECIFIEKE ALLERGEEN IMMUNOTHERAPIE



Van specifieke allergeen immunotherapie is aangetoond dat het gunstige effecten van het beheer van astma bij kinderen geeft, met inbegrip van effecten op symptoomcontrole, medicatie gebruik, en luchtwegen hyperresponsiveness.[132] Een recente meta-analyse dat de effectiviteit van allergeen-specifieke immunotherapie onderzocht, heeft geconcludeerd dat er matig sterke aanwijzingen zijn dat subcutane immunotherapie de symptomen van astma verbetert en grote sterk bewijs dat sublinguale immunotherapie astma symptomen verbetert.[133]
Echter, deze conclusies zijn getrokken uit studies waarbij de betrokken kinderen met milde tot matige astma meededen, omdat er geen studies zijn die specifiek de effectiviteit van allergeen immunotherapie hebben onderzocht bij kinderen met ernstige astma.
Hierdoor wordt de generaliseerbaarheid van deze bevindingen bij kinderen ernstige astma onzeker. Bovendien zijn de meeste studies die de werkzaamheid van subcutane immunotherapie aangetoond hebben uitgevoerd bij mono gesensibiliseerde kinderen, terwijl de meeste kinderen met ernstige astma meervoudig gesensibiliseerd zijn.[3,134] Bovendien mag allergeenimmunotherapie niet worden geïnitieerd bij patiënten met astma die geen stabiele farmacotherapie hebben,[132] een situatie die vaker voorkomt bij kinderen met ernstige astma.

NIEUWE THERAPIEËN

Bij volwassenen zijn andere nieuwe medicijnen voor astma onderzocht, en de meeste worden als experimenteel gezien bij kinderen.

LANGWERKENDE ANTICHOLINERGICA

Tiotropium is een te inhaleren langwerkende anticholinergica stof die is goedgekeurd door de Amerikaanse Food and Drug Administration voor de behandeling van chronische obstructieve longziekte (COPD) bij volwassenen.

Hoewel tiotropium momenteel niet is goedgekeurd voor gebruik voor astma of voor gebruik bij kinderen, geven resultaten van studies aan dat het voordeel kan hebben in het beheer van de aanhoudende astma bij volwassenen. Een grote, multicenter onderzoek bij jonge volwassenen werd gevonden dat de toevoeging van tiotropium aan ICS superieur is aan verdubbeling van de dosis van het ICS, zoals blijkt uit de expiratoire flow in de ochtend[135] en gelijkwaardig zijn aan die waargenomen met salmeterol.[135]

Andere studies hebben gelijkaardige bevindingen waargenomen.[136,137]
Twee replicerende, gerandomiseerde, gecontroleerde studies waarbij 912 volwassenen betrokken zijn met slecht gecontroleerde astma, ondanks het gebruik van ICS en LABAs, heeft de toevoeging van tiotropium de tijd tot de eerste ernstige exacerbatie significant verhoogd en verbeterde long function.[138] Hoewel aanvullende studies nodig zijn, is er vroeg bewijs dat jongere patiënten met hogere cholinerge toon (d.w.z. lagere hartslag in rust) en een hogere mate van bronchodilator omkeerbaarheid het meeste voordeel van tiotropium kunnen ontlenen wanneer deze toegevoegd wordt aan ICS.[139]

IMMUNOMODULATOREN

Omalizumab is een injecteerbaar recombinant gehumaniseerd IgG1 monoklonaal anti-IgE-antilichaam dat elke 2 tot 4 weken aan patiënten met chronische allergische astma gegeven wordt en met ten minste 1 positieve huidtest en een verhoogde serum IgE niveau. Voor kinderen van 6 tot 12 jaar, 2 gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies met gematigde tot ernstige astma gereduceerd ICS doses en het aantal exacerbaties.[140,141] Bovendien reduceerde omalizumab

significant het aantal klinisch significante astma-exacerbaties, ernstige exacerbaties, en spoedeisende hulpdiensten bezoeken door tieners en volwassenen met een slecht gereguleerde ernstige aanhoudende asthma.[142] Omalizumab kan het meest effectief zijn bij kinderen met allergische sensibilisatie en astma die hoge doses ICS gebruiken en die veelvuldig exacerbaties hebben. In 419 binnenstedelijke kinderen en jonge volwassenen met astma (53% -55% ontvingen stappen 4-6 therapie van de Nationale Astma Education and Prevention Program / EPR3 richtlijnen), werd behandeling met Omalizumab toegevoegd aan een regime van richtlijnen gebaseerde therapie welke de astma beheersing verder verbeterde, en seizoensgebonden pieken in exacerbaties werden bijna geëlimineerd, en verminderde de behoefte aan extra astmamedicijnen.[143]
Deze positieve bevindingen vond plaats in het kader van de vermindering van de doses van ICS en LABAs.
Nadelen omvatten beperkingen als gevolg van het gewicht en serum IgE niveau eisen en de kosten van de behandeling. Schadelijke effecten op lange termijn zijn nog niet geëvalueerd bij kinderen. Op dit moment, is omalizumab niet door de Amerikaanse Food and Drug Administration goedgekeurd voor kinderen jonger dan 12 jaar. Op basis van de opkomende bewijs dat de aanbeveling voor het gebruik van omalizumab bij kinderen ondersteunt, suggereert de ERS / ATS Ernstige Astma Richtlijnen ook dat de behandelingsrespons globaal dient te worden beoordeeld en dat, als een patiënt niet binnen 4 maanden na aanvang van de behandeling reageert, dan het onwaarschijnlijk is dat verdere toediening werkzaam zal zijn.[27]

Naast omalizumab, worden met diverse andere immunomodulerende mAbs momenteel klinische studies bij volwassenen uitgevoerd. Stoffen die zich op Th2-gedreven luchtwegontsteking richten hebben veel aandacht getrokken. De recombinant IL-4 variant pitrakinra, die interfereert met de werking van zowel IL-4 en IL-13, heeft aangetoond dat bij patiënten met eosinofilie exacerbaties worden verminderd.[144] Dupilumab, een volledig gehumaniseerd antilichaam tegen de sub-eenheid van de IL verminderen 4 receptor, verminderde astma exacerbaties, verbeterde longfunctie en verminderde merkers van Th2 inflammatie bij volwassenen met matig ernstige astma en verhoogde niveaus van eosinofielen in bloed of sputum en die werden behandeld met ICS en LABA.[145] Lebrikizumab een mAb tegen IL-13, heeft geleid tot een betere longfunctie bij volwassenen met astma

die onvoldoende beheerst werd door ICS (mediane dosis, 500 mcg /d), en dit effect was het duidelijkst bij deelnemers met een hoge voorbehandeling serum periostin.[146] Tenslotte zijn verschillende proeven uitgevoerd met mAb gericht tegen IL-5, mepolizumab en resilizumab, met gevolgen voornamelijk op de reductie van exacerbaties zonder een grote invloed op

andere relevante astma-gerelateerde outcomes.[147-149]
Kortom, hoewel deze biologische immunomodulatoren gunstige effecten bij volwassenen met astma lijken te geven, zijn geen van deze direct en specifiek onderzocht bij kinderen met ernstige astma.

IMMUNOSUPPRESSIVA

Meta-analyse van de werkzaamheid van potentieel corticosteroidsparing immunosuppressiva, zoals cyclosporine A, methotrexaat of azathioprine, vonden geen duidelijk bewijs van hun algemene toepassing bij de behandeling van ernstige astma bij children.[150] Immers de recente ERS / ATS richtlijnen op ernstige astma beveelt aan dat deze middelen niet worden gebruikt bij kinderen met ernstige astma als gevolg van lage kwaliteit van de beschikbare gegevens en een hoog risico op schadelijke effects.[27]

BRONCIALE THERMOPLAST

Bronchiale thermoplast omvat de levering van radiofrequentie-opgewekte warmte naar de luchtweg structuur via een katheter ingebracht in een buigzame bronchoscoop. Bronchiale thermoplast is momenteel door de Amerikaanse Food and Drug Administration goedgekeurd voor kinderen en adolescenten, maar wordt gebruikt in geselecteerde populaties van volwassenen met matige tot ernstige persisterende astma ondanks behandeling met ICS en LABAs.
In de oorspronkelijke studies, bronchiale thermoplast werd geassocieerd met verbeteringen in astma beheer[151-153] en astma gerelateerde kwaliteit van leven.[154] Echter, uit de resultaten van een recente meta-analyse blijkt dat de procedure bescheiden klinisch voordeel biedt in de kwaliteit van leven en de aantallen exacerbaties, hoewel de kwaliteit van leven bevindingen zijn onderworpen aan vooringenomenheid gezien het gebrek aan behandelingsgroepen in verschillende studies.[155]

Bovendien, ondanks de beschikbaarheid en de zekerheid van lange termijn (dat wil zeggen, 5 jaar) veiligheidsstudies,[156-158] adviseren de ERS / ATS 2014 richtlijnen voor ernstig astma dat bronchiale thermoplast therapieën alleen worden uitgevoerd bij volwassenen met ernstige astma.[27]

ANTIMICROBIALEN

Chronische infecties kunnen bijdragen tot ernstige astma. Bij volwassenen is infectie met Chlamydia pneumoniae en Mycoplasma pneumoniae geassocieerd met een lagere longfunctie en verhoogde de luchtwegen hyperreactiviteit, die te verbeteren met is macrolide therapie.[159,160]

Een proef met kinderen die een matige tot ernstige aanhoudende astma had hebben ze niet kunnen vinden dat de toevoeging van azitromycine aan ICS ondersteunend was; echter moet worden opgemerkt dat het proces vroeg werd beëindigd als gevolg van randomisatie veroorzaakt door onvoldoende naleving van gebruik van medicatie en een betere beheersing van de astma onder strikte medische supervision.[161] Macroliden ook zijn gesuggereerd voor de behandeling van astma bij kinderen in verband met aanhoudende neutrofiele ontsteking.[162] De ERS / ATS 2014 richtlijnen voor ernstige astma adviseren tegen het routinematig gebruik van macrolide therapie voor kinderen.[27] Case rapporten beschrijven kinderen die ernstige astma te ontwikkelen in de aanwezigheid van schimmels infecties.[163] De ERS / ATS 2014 richtlijnen adviseert ook alleen antischimmelmiddelen te gebruiken bij kinderen als een gedetailleerde evaluatie van een specialist is die suggestief is voor allergische bronchopulmonale aspergillosis.[27]

PATIENT ONDERWIJS EN LIFESTYLE VERANDERING

Zowel nationale als internationale richtlijnen voor astma adviseren gestructureerde astma educatie.[97,104]
Een goede dialoog tussen patiënten en zorgverleners wordt aangemoedigd. Bovendien kunnen patiënten verschillende ideeën als artsen hebben over symptoombeheersing, evenals sterke leken opvattingen over medicijnen en hun bijwerkingen, die moeten worden besproken.

Een evenwicht tussen de mate van bijwerkingen van astmamedicijnen, en de kwaliteit van het leven zou moeten worden vastgesteld.
Een gestructureerd educatief programma verbetert de therapietrouw van minder dan 20% van de patiënten die alleen een recept krijgen voorgeschreven ten opzichte van circa 70% van de patiënten die zowel een recept en een gestructureerde opleidingsplan ontvangen, zelfs na 6 maanden.[164] Het verstrekken van onderwijs, beheersing van de omgeving, naleving van de behandeling en het juiste gebruik van inhalatoren, en met behulp van een adequate astma beheersingsevaluatie vertegenwoordigen belangrijke factoren om te helpen bij het verminderen van de ernst van astma.[165,166] Stoppen met roken programma's voor ouders of een kind worden veel aanbevolen.[97,104] Tabaksrookblootstelling is in verband gebracht met een hogere incidentie van de bovenste luchtweginfecties en de prevalentie van astma, en met een grotere ernst van exacerbaties in kinderen.[42] Echter, de gevolgen van deze blootstelling aan de therapeutische respons is niet gedocumenteerd. Psychosociale factoren, zoals depressie en angst, en astma-specifieke kwaliteit van leven hebben effecten op de naleving[98] en komen vaak voor bij adolescenten met persistente astma, demonstreren variabele prevalentie in verschillende rassen en / of etnische groepen, en zijn gerelateerd aan verhoogde astma morbiditeit, zorggebruik , en de school absentie.[167] Dus evaluatie van astma gerelateerde kwaliteit van leven, psychosociale stressoren en interventie zijn belangrijk.[168,169] En zoals bij de meeste chronische kinderziekten, is het aannemen van gezonde leefstijl programma's om slechte voedingsgewoonten, en inactiviteit aan te pakken, en de kan de levensstijl van het kind met astma belangrijk zijn in het bereiken van een adequate astma beheersing.[9]

CONCLUSIES

Hoewel de kennis van astma en de bijbehorende mechanismen aanzienlijk is toegenomen in de afgelopen decennia, zijn er nog steeds grote verschillen over de determinanten van ernstige astma bij kinderen.
Het is niet duidelijk hoe de verschillende fenotypes van ernstige astma veranderen in de tijd, en het is ook niet duidelijk of deze veranderingen aanpasbaar zijn met de juiste therapie.

Het is belangrijk om de invloeden te identificeren en aan te pakken die het moeilijk maken om astma te beheersen, met inbegrip van beoordelen van de diagnostiek en het verwijderen van oorzakelijke of verzwarende omstandigheden. Betere definitie van de fenotypes en gerichtere therapie op basis van individuele patiënt fenotypes zal waarschijnlijk een beter geïndividualiseerd en nauwkeurige behandeling van astma in de toekomst vergemakkelijken.

Tot slot is het uitproberen van nieuwe therapeutische strategieën voor ernstige astma in de kinderpopulaties zijn essentieel voor populatie-specifieke bewijs om de kinderen te begeleiden met ernstig astma in plaats van het aanbieden van de voortdurende afhankelijkheid van extrapolatie van studies uitgevoerd met volwassenen.

REFERENCES

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: asthma prevalence, disease characteristics, and self-management education: United States, 2001e2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60:547-52.

2. Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, Payne DN, Wilson N, Tsartsali L, et al. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. Eur Respir J 2009;34:1052-9.

3. Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, Teague WG. Features of severe asthma in school-age children: atopy and increased exhaled nitric oxide. J Allergy Clin Immunol 2006;118:1218-25.

4. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinckel P, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. Allergy 2008;63:1054-60.

5. Godard P, Chanez P, Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. Eur Respir J 2002;19:61-7.

6. Smith DH, Malone DC, Lawson KA, Okamoto LJ, Battista C, Saunders WB. A national estimate of the economic costs of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1997;156(Pt 1):787-93.

7. Bush A, Hedlin G, Carlsen KH, de Benedictis F, Lodrup-Carlsen K, Wilson N. Severe childhood asthma: a common international approach? Lancet 2008;372: 1019-21.

8. Fitzpatrick AM, Teague WG. Severe asthma in children: insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol 2010;23:131-8.

9. Paton JY. Severe asthma in children. Symposium: Respiratory Medicine. Paediatr Child Health 2007;17:180-7.

10. Galant SP, Morphew T, Amaro S, Liao O. Current asthma guidelines may not identify young children who have experienced significant morbidity. Pediatrics 2006;117:1038-45.

11. Gelfand EW, Kraft M. The importance and features of the distal airways in children and adults. J Allergy Clin Immunol 2009;124(Suppl):S84-7.

12. Drazen JM, O'Byrne PM. Risks of long-acting beta-agonists in achieving asthma control. N Engl J Med 2009;360:1671-2.

13. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy 2008;63:5-34.

14. Jenkins HA, Cherniack R, Szefler SJ, Covar R, Gelfand EW, Spahn JD. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. Chest 2003;124:1318-24.

15. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF Jr, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:426-32.

16. Spahn JD, Cherniack R, Paull K, Gelfand EW. Is forced expiratory volume in one second the best measure of severity in childhood asthma? Am J Respir Crit Care Med 2004;169:784-6.

17. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. N Engl J Med 1968;278:1355-60.

18. Spahn JD, Covar RA, Jain N, Gleason M, Shimamoto R, Szefler SJ, et al. Effect of montelukast on peripheral airflow obstruction in children with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;96:541-9.

19. Sorkness RL, Teague WG, Penugonda M, Fitzpatrick AM. Sex dependence of airflow limitation and air trapping in children with severe asthma. J Allergy Clin Immunol 2011;127:1073-4.

20. 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.

21. Strunk RC, Weiss ST, Yates KP, Tonascia J, Zeiger RS, Szefler SJ. Mild to moderate asthma affects lung growth in children and adolescents. J Allergy Clin Immunol 2006;118:1040-7.

22. Bhavsar P, Hew M, Khorasani N, Torrego A, Barnes PJ, Adcock I, et al. Relative corticosteroid insensitivity of alveolar macrophages in severe asthma compared with non-severe asthma. Thorax 2008;63:784-90.

23. Hew M, Bhavsar P, Torrego A, Meah S, Khorasani N, Barnes PJ, et al. Relative corticosteroid insensitivity of peripheral blood mononuclear cells in severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:134-41.

24. McKenzie SA, Bush A. Difficult asthma in children. Thorax 2002;57:915-6.

25. Meyers DA, Postma DS, Stine OC, Koppelman GH, Ampleford EJ, Jongepier H, et al. Genome screen for asthma and bronchial hyperresponsiveness: interactions with passive smoke exposure. J Allergy Clin Immunol 2005;115:1169-75.

26. ten Brinke A, Ouwerkerk ME, Zwinderman AH, Spinhoven P, Bel EH. Psychopathology in patients with severe asthma is associated with increased health care utilization. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1093-6.

27. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014;43:343-73.

28. Baker KM, Brand DA, Hen J Jr. Classifying asthma: disagreement among specialists. Chest 2003;124:2156-63.

29. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. Lancet 2008;372:1058-64.

30. Haland G, Carlsen KC, Sandvik L, Devulapalli CS, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, et al. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. N Engl J Med 2006;355:1682-9.
31. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. Lancet 2007;370:758-64.
32. Chipps BE, Szefler SJ, Simons FE, Haselkorn T, Mink DR, Deniz Y, et al. Demographic and clinical characteristics of children and adolescents with severe or difficult-to-treat asthma. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1156-63.
33. Payne DN, Wilson NM, James A, Hablas H, Agrafioti C, Bush A. Evidence for different subgroups of difficult asthma in children. Thorax 2001;56:345-50.
34. Zeiger RS, Chipps BE, Haselkorn T, Rasouliyan L, Simons FE, Fish JE. Comparison of asthma exacerbations in pediatric and adult patients with severe or difficult-to-treat asthma. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1106-8.
35. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP, et al. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV1/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1480-8.
36. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. N Engl J Med 2000;343:1054-63.
37. Covar RA, Strunk R, Zeiger RS, Wilson LA, Liu AH, Weiss S, et al. Predictors of remitting, periodic, and persistent childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2010;125:359-366.e3.
38. Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Minder CE, Kuehni CE. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. Eur Respir J 2008;31:974-81.
39. Van Wonderen KE, Van Der Mark LB, Mohrs J, Bindels PJ, Van Aalderen WM, Ter Riet G. Different definitions in childhood asthma: how dependable is the dependent variable? Eur Respir J 2010;36:48-56.
40. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Clinical Practice Guidelines. Bethesda, Md: NIH/National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007.
41. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2006. Available from: http://www.ginasthma.org. Accessed June 25, 2014.
42. Hussell T, Openshaw PJM. IL-12-activated NK cells reduce lung eosinophilia to the attachment protein of respiratory syncytial virus but do not enhance the severity of illness in CD8 T cell-immunodeficient conditions. J Immunol 2000; 165:7109-15.
43. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. J Allergy Clin Immunol 2010;126:926-38.
44. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1001-8.
45. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. Lancet 2006 368:804-13.
46. Payne D, Bush A. Phenotype-specific treatment of difficult asthma in children. Paediatr Respir Rev 2004;5:116-23.
47. Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. Chest 2001;119:1329-36.
48. 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.
49. Gibson PG, Simpson JL, Hankin R, Powell H, Henry RL. Relationship between induced sputum eosinophils and the clinical pattern of childhood asthma. Thorax 2003;58:116-21.
50. Bush A. How early do airway inflammation and remodeling occur? Allergol Int 2008;57:11-9.
51. He XY, Simpson JL, Wang F. Inflammatory phenotypes in stable and acute childhood asthma. Paediatr Respir Rev 2011;12:165-9.
52. Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, Erin EM, Li AM, Hansel T, et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1077-82.
53. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:1715-21.
54. Fleming L, Tsartsali L, Wilson N, Regamey N, Bush A. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. Thorax 2012;67:675-81.
55. Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bush A. 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(Pt 1):1376-81.
56. Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, Regamey N, Frith J, Oates T, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines. J Allergy Clin Immunol 2012;129:974-982.e13.
57. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. Thorax 2002;57:643-8.
58. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003;168: 1308-11.
59. Bacharier LB, Guilbert TW, Zeiger RS, Strunk RC, Morgan WJ, Lemanske RF Jr, et al. Patient characteristics associated with improved outcomes with use of an inhaled corticosteroid in preschool children at risk for asthma. J Allergy Clin Immunol 2009;123:1077-82. 82.e1-5.
60. Payne DN, Qiu Y, Zhu J, Peachey L, Scallan M, Bush A, et al. Airway inflammation in children with difficult asthma: relationships with airflow limitation and persistent symptoms. Thorax 2004;59:862-9.
61. Oborne J, Mortimer K, Hubbard RB, Tattersfield AE, Harrison TW. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:598-602.
62. Lex C, Payne DN, Zacharasiewicz A, Li AM, Wilson NM, Hansel TT, et al. Sputum induction in children with difficult asthma: safety, feasibility, and inflammatory cell pattern. Pediatr Pulmonol 2005;39:318-24.
63. Fitzpatrick AM, Higgins M, Holguin F, Brown LA, Teague WG. The molecular phenotype of severe asthma in children. J Allergy Clin Immunol 2010; 125:851-857.e18.
64. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. J Allergy Clin Immunol 2011;127: 382-389.e1-13.
65. Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, Laoudi Y, Roufai L, Momas I, et al. Childhood allergic asthma is not a single phenotype. J Pediatr 2014;164: 815-20.
66. Just J, Gouvis-Echraghi R, Rouve S, Wanin S, Moreau D, Annesi-Maesano I. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. Eur Respir J 2012;40:55-60.
67. Schatz M, Hsu JW, Zeiger RS, Chen W, Dorenbaum A, Chipps BE, et al. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. J Allergy Clin Immunol 2014;133:1549-56.
68. Fitzpatrick AM, Park Y, Brown LA, Jones DP. Children with severe asthma have unique oxidative stress-associated metabolomic profiles. J Allergy Clin Immunol 2014;133:258-261.e1-8.
69. Brown SD, Baxter KM, Stephenson ST, Esper AM, Brown LA, Fitzpatrick AM. Airway TGF-beta1 and oxidant stress in children with severe asthma: association with airflow limitation. J Allergy Clin Immunol 2012;129: 388-96. 96.e1-8.
70. Fitzpatrick AM, Teague WG, Burwell L, Brown MS, Brown LA, Program NNSAR. Glutathione oxidation is associated with airway macrophage functional impairment in children with severe asthma. Pediatr Res 2011;69:154-9.
71. Fitzpatrick AM, Stephenson ST, Hadley GR, Burwell L, Penugonda M, Simon DM, et al. Thiol redox disturbances in children with severe asthma are associated with posttranslational modification of the transcription factor nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2. J Allergy Clin Immunol 2011;127:1604-11.
72. Fitzpatrick AM, Brown LA, Holguin F, Teague WG. National Institutes of Health/National Heart L, Blood Institute Severe Asthma Research Program. Levels of nitric oxide oxidation products are increased in the epithelial lining fluid of children with persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2009;124: 990-996.e1-9.

73. Fitzpatrick AM, Teague WG, Holguin F, Yeh M, Brown LA. Severe Asthma Research Program. Airway glutathione homeostasis is altered in children with severe asthma: evidence for oxidant stress. J Allergy Clin Immunol 2009;123: 146-152.e8.
74. Wan YI, Shrine NR, Soler Artigas M, Wain LV, Blakey JD, Moffatt MF, et al. Genome-wide association study to identify genetic determinants of severe asthma. Thorax 2012;67:762-8.
75. Hancock DB, Eijgelsheim M, Wilk JB, Gharib SA, Loehr LR, Marciante KD, et al. Meta-analyses of genome-wide association studies identify multiple loci associated with pulmonary function. Nat Genet 2010;42:45-52.
76. Repapi E, Sayers I, Wain LV, Burton PR, Johnson T, Obeidat M, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. Nat Genet 2010;42:36-44.
77. Li X, Howard TD, Moore WC, Ampleford EJ, Li H, Busse WW, et al. Importance of hedgehog interacting protein and other lung function genes in asthma. J Allergy Clin Immunol 2011;127:1457-65.
78. Li X, Hawkins GA, Ampleford EJ, Moore WC, Li H, Hastie AT, et al. Genome-wide association study identifies TH1 pathway genes associated with lung function in asthmatic patients. J Allergy Clin Immunol 2013;132: 313-320.e15.
79. Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, Palmer LJ, Lazarus R, Silverman EK, et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. Hum Mol Genet 2004;13:1353-9.
80. Tantisira KG, Hwang ES, Raby BA, Silverman ES, Lake SL, Richter BG, et al. TBX21: a functional variant predicts improvement in asthma with the use of inhaled corticosteroids. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:18099-104.
81. Tantisira KG, Silverman ES, Mariani TJ, Xu J, Richter BG, Klanderman BJ, et al. FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1285-91.
82. Kamada AK, Spahn JD, Surs W, Brown E, Leung DY, Szefler SJ. Coexistence of glucocorticoid receptor and pharmacokinetic abnormalities: factors that contribute to a poor response to treatment with glucocorticoids in children with asthma. J Pediatr 1994;124:984-6.
83. Goleva E, Jackson LP, Gleason M, Leung DY. Usefulness of PBMCs to predict clinical response to corticosteroids in asthmatic patients. J Allergy Clin Immunol 2012;129:687-693.e1.
84. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:218-24.
85. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DY. Body mass and glucocorticoid response in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2008;178: 682-7.
86. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastrooesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. Gut 2007;56: 1654-64.
87. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. Pediatrics 2010;125: e925-30.
88. Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, Blake K, Brown ED, Castro M, et al. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. JAMA 2012;307:373-81.
89. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. Lancet 2010; 376:814-25.
90. Blake K, Teague WG. Gastroesophageal reflux disease and childhood asthma. Curr Opin Pulm Med 2013;19:24-9.
91. Sundberg R, Toren K, Hoglund D, Aberg N, Brisman J. Nasal symptoms are associated with school performance in adolescents. J Adolesc Health 2007;40: 581-3.
92. Bousquet PJ, Combescure C, Klossek JM, Daures JP, Bousquet J. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2009;123:1349-54.
93. Rollin M, Seymour K, Hariri M, Harcourt J. Rhinosinusitis, symptomatology and absence of polyposis in children with primary ciliary dyskinesia. Rhinology 2009;47:75-8.
94. Gimenez LM, Zafra H. Vocal cord dysfunction: an update. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;106:267-74. quiz 75.
95. Seear M, Wensley D, West N. How accurate is the diagnosis of exercise induced asthma among Vancouver schoolchildren? Arch Dis Child 2005;90: 898-902.
96. Male I, Richter H, Seddon P. Children's perception of breathlessness in acute asthma. Arch Dis Child 2000;83:325-9.
97. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. J Allergy Clin Immunol 2007;120(Suppl): S94-138.
98. Wright RJ, Rodriguez M, Cohen S. Review of psychosocial stress and asthma: an integrated biopsychosocial approach. Thorax 1998;53:1066-74.
99. Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. Lancet 2006;368:780-93.
100. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. Eur Respir J 2003;22: 478-83.
101. Saglani S, Nicholson AG, Scallan M, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Payne DN, et al. Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit? Eur Respir J 2006;27:29-35.
102. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not
previously followed by asthma specialists. J Allergy Clin Immunol 2006;117: 549-56.
103. Bracken M, Fleming L, Hall P, Van Stiphout N, Bossley C, Biggart E, et al. The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with
problematic asthma. Arch Dis Child 2009;94:780-4.
104. Global Initiative for Asthma. 2014 GINA report, global strategy for asthma management and prevention 2014 [6/25/2014]. Available from: http://www.ginasthma.org/2014-GINA-Report%2C-Global-Strategy-for-Asthma-Management-and-Prevention. Accessed June 25, 2014.
105. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. N Engl J Med 2006; 354:1998-2005.
106. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N Engl J Med 2006;354:1985-97.
107. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. Lancet 2006; 368:754-62.
108. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:19-24.
109. Brutsche MH, Brutsche IC, Munawar M, Langley SJ, Masterson CM, DaleyYates PT, et al. Comparison of pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in patients with asthma and healthy volunteers: a randomised crossover study. Lancet 2000;356:556-61.
110. Mortimer KJ, Harrison TW, Tang Y, Wu K, Lewis S, Sahasranaman S, et al. Plasma concentrations of inhaled corticosteroids in relation to airflow obstruction in asthma. Br J Clin Pharmacol 2006;62:412-9.
111. Adams NP, Bestall JC, Jones P, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates CJ. Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2008;((4):CD003534.
112. Cohen J, Douma WR, ten Hacken NH, Vonk JM, Oudkerk M, Postma DS. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma. Eur Respir J 2008;31:1213-20.
113. Cohen J, Postma DS, Douma WR, Vonk JM, De Boer AH, ten Hacken NH. Particle size matters: diagnostics and treatment of small airways involvement in asthma. Eur Respir J 2011;37:532-40.
114. Muller V, Galffy G, Eszes N, Losonczy G, Bizzi A, Nicolini G, et al. Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta 2-agonist fixed combinations. A real-life study comparing dry powder inhalers and a pressurized metered dose inhaler extrafine formulation. BMC Pulm Med 2011;11:40.
115. Price D, Small I, Haughney J, Ryan D, Gruffydd-Jones K, Lavorini F, et al. Clinical and cost effectiveness of switching asthma patients from fluticasone-salmeterol to extra-fine particle beclometasone-formoterol: a retrospective matched observational study of real-world patients. Prim Care Respir J 2013;22:439-48.

116. Colice G, Martin RJ, Israel E, Roche N, Barnes N, Burden A, et al. Asthma outcomes and costs of therapy with extrafine beclomethasone and fluticasone. J Allergy Clin Immunol 2013;132:45-54.
117. Price D, Thomas M, Haughney J, Lewis RA, Burden A, von Ziegenweidt J, et al. Real-life comparison of beclometasone dipropionate as an extrafine- or larger-particle formulation for asthma. Respir Med 2013;107:987-1000.
118. Lasserson TJ, Cates CK, Jones AB, Steele EH, White J. Fluticasone versus HFA-beclomethasone dipropionate for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2):CD005309.
119. Kramer S, Rottier BL, Scholten RJ, Boluyt N. Ciclesonide versus other inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2013;(2):CD010352.
120. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus placebo for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2): CD006217.
121. Robroeks CM, van de Kant KD, van Vliet D, Kester AD, Hendriks HJ, Damoiseaux JG, et al. Comparison of the anti-inflammatory effects of extrafine hydrofluoroalkane-beclomethasone vs fluticasone dry powder inhaler on exhaled inflammatory markers in childhood asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100:601-7.
122. van Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. J Bone Miner Res 2003;18:913-8.
123. Allen DB. Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism, and adrenal function. Adv Pediatr 2006;53:101-10.
124. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? Am J Respir Crit Care Med 2001;164:521-35.
125. Wechsler ME, Castro M, Lehman E, Chinchilli VM, Sutherland ER, Denlinger L, et al; NHLBI Asthma Clinical Research Network. Impact of race on asthma treatment failures in the asthma clinical research network. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:1247-53.
126. von Mutius E, Drazen JM. Choosing asthma step-up care. N Engl J Med 2010; 362:1042-3.
127. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of longacting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2010;(5):CD005535.
128. Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. N Engl J Med 2010;362:975-85.
129. Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebocontrolled trial. Lancet 2001;357:2007-11.
130. Virchow JC Jr, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(Pt 1):578-85.
131. Lim S, Jatakanon A, Gordon D, Macdonald C, Chung KF, Barnes PJ. Comparison of high dose inhaled steroids, low dose inhaled steroids plus low dose theophylline, and low dose inhaled steroids alone in chronic asthma in general practice. Thorax 2000;55:837-41.
132. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. J Allergy Clin Immunol 2011;127(Suppl):S1-55.
133. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ramanathan M, Segal JB, et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. Pediatrics 2013;131:1155-67.
134. Kattan M, Mitchell H, Eggleston P, Gergen P, Crain E, Redline S, et al. Characteristics of inner-city children with asthma: the National Cooperative Inner-City Asthma Study. Pediatr Pulmonol 1997;24:253-62.
135. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. N Engl J Med 2010;363:1715-26.
136. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 2011;128: 315-22.
137. Kerstjens HA, Disse B, Schroder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2011;128:308-14.
138. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med 2012;367:1198-207.
139. Peters SP, Bleecker ER, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, et al. Predictors of response to tiotropium versus salmeterol in asthmatic adults. J Allergy Clin Immunol 2013;132:1068-1074.e1.
140. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). Pediatrics 2001;108:E36.
141. Lemanske RF Jr, Nayak A, McAlary M, Everhard F, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with
allergic asthma. Pediatrics 2002;110:e55.
142. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy 2005;60:309-16.
143. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. N Engl J Med 2011;364:1005-15.
144. Wenzel SE, Robinson CB, Leonard JM, Panettieri RA Jr. Nebulized dehydroepiandrosterone-3-sulfate improves asthma control in the moderate-tosevere asthma results of a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Allergy Asthma Proc 2010;31:461-71.
145. Wenzel SE, Wang L, Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma. N Engl J Med 2013;369:1276.
146. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. N Engl J Med 2011;365:1088-98.
147. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2012;380:651-9.
148. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:1125-32.
149. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. N Engl J Med 2009;360:985-93.
150. Coren ME, Rosenthal M, Bush A. The use of cyclosporin in corticosteroid dependent asthma. Arch Dis Child 1997;77:522-3.
151. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. N Engl J Med 2007;356:1327-37.
152. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:1185-91.
153. Castro M, Rubin A, Laviolette M, Hanania NA, Armstrong B, Cox G, et al. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;107:65-70.
154. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:116-24.
155. Torrego A, Sola I, Munoz AM, Roque IFM, Yepes-Nunez JJ, AlonsoCoello P, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. Cochrane Database Syst Rev 2014;(3):CD009910.
156. Pavord ID, Thomson NC, Niven RM, Corris PA, Chung KF, Cox G, et al. Safety of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;111:402-7.
157. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, et al. Bronchial thermoplasty: long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2013; 132:1295-302.
158. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. BMC Pulm Med 2011;11:8.
159. ten Brinke A, van Dissel JT, Sterk PJ, Zwinderman AH, Rabe KF, Bel EH. Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is

associated with serologic evidence of Chlamydia pneumoniae infection. J Allergy Clin Immunol 2001;107:449-54.
160. Kostadima E, Tsiodras S, Alexopoulos EI, Kaditis AG, Mavrou I, Georgatou N, et al. Clarithromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. Eur Respir J 2004;23:714-7.
161. Strunk RC, Bacharier LB, Phillips BR, Szefler SJ, Zeiger RS, Chinchilli VM, et al. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study. J Allergy Clin Immunol 2008; 122:1138-1144.e4.
162. Bush A. Phenotype specific treatment of asthma in childhood. Paediatr Respir Rev 2004;5(Suppl A):S93-101.
163. Vicencio AG, Muzumdar H, Tsirilakis K, Kessel A, Nandalike K, Goldman DL. Severe asthma with fungal sensitization in a child: response to itraconazole therapy. Pediatrics 2010;125:e1255-8.
164. Cote J, Bowie DM, Robichaud P, Parent JG, Battisti L, Boulet LP. Evaluation of two different educational interventions for adult patients consulting with an acute asthma exacerbation. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1415-9.
165. Wenzel S, Szefler SJ. Managing severe asthma. J Allergy Clin Immunol 2006;117:508-11.
166. Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, Anto JM, Bel EH, Boulet LP, et al.Severe asthma in adults: what are the important questions? J Allergy Clin Immunol 2007;119:1337-48.
167. Okelo SO, Wu AW, Krishnan JA, Rand CS, Skinner EA, Diette GB. Emotional quality-of-life and outcomes in adolescents with asthma. J Pediatr 2004;145:523-9.
168. Okelo SO, Eakin MN, Riekert KA, Teodoro AP, Bilderback AL, Thompson DA, et al. Validation of parental reports of asthma trajectory, burden, and risk by using the pediatric asthma control and communication instrument. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:186-192.e7.
169. Annett RD, Bender BG, Skipper B, Allen C. Predicting moderate improvement and decline in pediatric asthma quality of life over 24 months. Qual Life Res 2010;19:1517-27.
170. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). Thorax 2011;66:910-7.

Hoewel we ons realiseren dat dit artikel lang is, hopen we dat het artikel enig inzicht in astma heeft gegeven en op welke manier het vastgesteld, en behandeld kan worden. Want met een juiste behandeling en begeleiding is het zeker mogelijk om astma te beheersen waardoor er een hogere kwaltiet van leven voor de patiënt en de ouders haalbaar is.

Overgevoeligheid voor Cashewnoten 2S albumine, Ana o 3, is sterk voorspellend voor Cashewnootallergie en Pistachenootallergie in Griekse kinderen.

Cashewnotenallergie komt relatief vaak voor en geeft potentieel ernstige, onmiddellijke reacties op cashewnoten en wordt consequent geassocieerd met een hoog risico op anafylaxie, zelfs in minieme hoeveelheden van de noot.[1-4]

Zo ziet de cashewvrucht er uit als deze aan de boom hangt. In het friemeltje onder de vrucht zit de cashewnoot

In de pistacheboom groeien de pistachenoten in groepjes bij elkaar, deze verkleuren naar rood als ze rijp zijn.

Cashewnoten zijn fylogenetisch verbonden met pistache, beide soorten zijn lid van de Anacardiaceae botanische familie.

Zoals eerder is gebleken bestaat er een zeer hoge correlatie tussen cashew- en pistache-specifieke IgE niveaus (Spearman correlatiecoëfficiënt rs 5 0,95), wat suggereert dat er een significante serologische kruisreactiviteit is.[5] Conventionele IgE assays hebben aangetoond dat ze suboptimaal

specifiek zijn voor zowel cashewnoten - als pistachenoten allergie, waardoor er een 'grijs gebied' blijft' met positieve resultaten van onzekere klinische significance.[5,6]

Uiteindelijk vind je ze zo in de winkel

Het doel van dit onderzoek was om het nut van recombinant cashew 2S albumine Ana o 3 te onderzoeken bij de diagnose van cashewnotenallergie en te verkennen wat het belang is bij de diagnose van bijbehorende pistacheallergie.
Hiertoe is een groot cohort (n 5 100) kinderen gekarakteriseerd als allergisch op basis van een positief orale voedseluitdaging (OFC) of een overtuigende geschiedenis van een recent onmiddellijke type, gegeneraliseerde huid of systemische reactie na inname van cashew en / of pistache, en werd beoordeeld voor IgE sensibilisatie tegen rAna o 3, natuurlijke cashew, en pistache extracten met de ImmunoCAP fluor-enzym-immuno assay (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Zweden).
Een controlegroep (n 5 36) van tolerante proefpersonen werd gebruikt voor de vergelijking, bestaande uit OFC-negatieve kinderen omdat deze verdacht werden van cashew / pistache reactiviteit of kinderen met een klinische diagnose van pinda, (andere) noten of zaad (sesam, peulvruchten) allergie, maar met – door provocatie bewezen tolerantie of met regelmatig gerapporteerd consumptie van zowel cashewnoten en/of pistachenoten.
Om de positieve klinische diagnose te versterken, werden alleen maar recente reacties, die in de afgelopen 12 maanden hebben plaatsgevonden, in aanmerking genomen voor opname.

Van de 100 allergische kinderen, werden er van 63 gedocumenteerd dat ze klinisch reageren op cashewnoten en 62 op pistache. Belangrijk is dat 25 allergische kinderen een definitieve klinische diagnose hebben voor beide noten, een dubbele

allergie was het geval, want we waren niet in staat om een enkel geval van selectieve allergie voor een 1 van de 2 noten te vinden.
Zenennegentig van de 100 allergische patiënten die deelnamen bleken IgE-gehaltes van 0,35 Kua / l of meer voor zowel cashewnoten of/en pistachenoten te hebben, 1 patiënt was gesensibiliseerd alleen voor pistache, en 3 patiënten waren negatief getest voor beide noten. Onder de 36 tolerante kinderen, werd cashew- en / of pistache IgE gedetecteerd bij 24 kinderen (67%).
Een sterke relatie werd opgemerkt tussen IgE niveaus van cashew en/of pistache, met een correlatiecoëfficiënt van 0,98 (P <0,001). IgE sensibilisatie rAna o 3 (> 0.35 Kua / l) werd waargenomen in 93 van de allergische kinderen (93%). Daarentegen, slechts 2 (6%) van de tolerante patiënten bleken positief voor rAna o 3.

In een karakter curve analyse van het vermogen van de test om onderscheid te maken tussen allergische en tolerante patiënten, presteerde IgE superieur aan rAna o 3 ten opzichte van conventionele extracten, waardoor een vrijwel optimale oppervlakte ontstond onder de curve van 97,7% (95% CI, 92,5 -99,7) voor cashewnoten allergie, 97,4% (95% BI, 93,8-99,6) voor pistache en / of pistache allergie.

Pesto is een heerlijk bijgerecht of ingrediënt in de Italiaanse keuken. Origineel wordt dit bereidt met pijnboompitten, maar omdat deze pitten erg duur zijn, wordt deze heel vaak vervangen door cashewnoten omdat deze na het branden eenzelfde karakteristiek qua smaak hebben als pijnboompitten.

LET DUS OP ALS JE PESTO KOOPT!!

Bij het proberen om prestatie karakteristieken voor elke assay bij het conventionele afbreekpunt van 0,35 kua/L, IgE voor rAna o 3 vertoonde marginaal lagere gevoeligheid (92% tot 94%) dan IgE voor cashew (95%) en pistache (97%) extracten.

In tegenstelling hiermee was de specificiteit significant hoger voor rAna o 3 (94%) dan voor cashew (58%) en pistache extract assay (44%).
In vergelijking met elk notenextract, gaf het gebruik van rAna o 3 alleen, een correcte classificatie van een extra 12 van de 99 patiënten die geëvalueerd werden

voor cashew allergie en een additionele 16 van 98 kinderen die geëvalueerd werden voor pistache allergie.
Bovendien, in onze populatie, waar 13 van de 15 patiënten ten onrechte bestempeld zijn als allergisch voor cashew door detectie van cashew-specifieke IgE zouden correct zijn geclassificeerd door latere meting van IgE niveaus rAna o 3.

Ook bij pistache allergie, zou extra detectie van anti-rAna o 3 IgE-gesensibiliseerde patiënten voor pistache het aantal vals-positieve diagnoses verlagen van 21 tot een enkele patiënt. Op het optimale afbreekpunt van 0,16 kua / L, geeft rAna o 3 weer een verdere verhoogde gevoeligheid van 98% en een specificiteit van 94%, waarmee correcte classificatie van 132 (97%) van 136 patiënten ontstaat in deze studie.

Kortom, de prestaties van de recombinant cashew 2S albumine rAna o 3 onderstreept de hoge diagnostische relevantie van deze allergeen groep, zoals al eerder aangetoond bij werd voor pinda, hazelnoot en soja.[7-9] Dat dit cashew-afgeleide molecuul ook kan worden gebruikt als een zeer specifieke merker voor pistache allergie is niet verwonderlijk, want we waren in staat om aan te tonen dat de cashewnoten en pistachenoten immunologisch bijna identiek blijken te zijn. Uitgebreide serologische kruisreactiviteit wordt gesuggereerd door de bijna perfecte correlatie van IgE niveaus cashewnoten en pistachenoten (rs 5 0,98, p <0,001). Terwijl in de daaropvolgende wederzijdse ImmunoCAP inhibitie onderzoeken, met een serumpool van 20 allergische patiënten, IgE-binding met cashew sterk blijkt te worden geremd door pistache en omgekeerd (84% tot 86% ten opzichte van homologe remming), bevestigt dit een hoog niveau van kruisreactiviteit tussen de 2 noten.

Tot welke mate serologische kruisreactiviteit kan worden weerspiegeld op klinisch niveau blijft in essentie onbeantwoord. Hoewel de aanwezigheid van een selectieve type cashew- of pistacheallergie niet op basis van het onderhavige onderzoek kan worden uitgesloten, en het ontbreken van zelfs patiëntbewijs van selectieve allergie of tolerantie voor slechts 1 van de 2 Anacardiaceae noten, bevestigt dit het idee dat uitgebreide kruisreactiviteit van toepassing is op klinische niveau.
Het kan daarom bijzonder verstandig zijn voor artsen om strikte vermijding van

beide Anacardiaceae leden (cashew en pistache) te adviseren, indien klinische reactiviteit voor een van de noten is aangetoond.

Rekening houdend met de nauwe fylogenetische relatie van de 2 allergene bronnen en de huidige gegevens, kan herkenning van een cashew- / pistache-allergie syndroom correct zijn. Detectie van IgE aan Ana o 3 kan als een zeer nauwkeurige diagnostische markering zijn voor beide takken van deze schijnbaar dubbele entiteit, waarbij er aanzienlijke verbetering van specificiteit ten opzichte van conventionele, geheel-extract serologische testen is.
Om geografisch en demografisch de generaliseerbaarheid van onze bevindingen te kunnen vaststellen, zijn verdere studies over verschillende populaties nodig.

REFERENCES

1. Clark AT, Anagnostou K, Ewan PW. Cashew nut causes more severe reactions than peanut: case-matched comparison in 141 children. Allergy 2007;62:913-6.

2. Sicherer SH, Mu~ noz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. J Allergy Clin Immunol 2010;125:1322-6.

3. Vetander M, Helander D, Flodstrom C, Ostblom E, Alfven T, Ly DH, et al. € Anaphylaxis and reactions to foods in children—a population-based case study of emergency department visits. Clin Exp Allergy 2012;42:568-77.

4. Hourihane JO, Harris H, Langton-Hewer S, Kilburn SA, Warner JO. Clinical features of cashew allergy. Allergy 2001;56:252-3.

5. Maloney JM, Rudengren M, Ahlstedt S, Bock SA, Sampson HA. The use of serum-specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut, and seed allergy. J Allergy Clin Immunol 2008;122:145-51.

6. Clark AT, Ewan PW. Interpretation of tests for nut allergy in one thousand patients, in relation to allergy or tolerance. Clin Exp Allergy 2003;33:1041-5.

7. Klemans RJ, van Os-Medendorp H, Blankestijn M, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF, Knulst AC. Diagnostic accuracy of specific IgE to components in diagnosing peanut allergy: a systematic review. Clin Exp Allergy 2015;45: 720-30.

8. Masthoff LJ, Mattsson L, Zuidmeer-Jongejan L, Lidholm J, Andersson K, Akkerdaas JH, et al. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. J Allergy Clin Immunol 2013;132:393-9.

9. Ebisawa M, Brostedt P, Sj€ olander S, Sato S, Borres MP, Ito K. Gly m 2S albumin is a major allergen with a high diagnostic value in soybean-allergic children. J Allergy Clin Immunol 2013;132:976-8, e1-5. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.037

Naast dit Griekse onderzoek wordt er op meerdere plaatsen in de wereld onderzoek gedaan naar de verschillende aspecten rondom cashewallergie, zo ook in het Erasmus Medisch Centrum onder leiding van Dr. N W de Jong. Het IDEAL (Improvement of Diagnostic methods for allergy assessment. Cashew allergy in children as a showcase) project

OLFUS onderzoek ondersteunt veiligheid, effectiviteit van DBV's Viaskin Pinda plakproeven bij kinderen met pinda-allergie

Naar aanleiding van vragen en de veelbelovende signalen via onze connecties, vermelden we hier enige voorlopige uitkomsten van deze pinda plakproef vaccinatie. Let wel dit wordt niet gepresenteerd als een mogelijke genezing maar als bescherming tegen per ongelukkige blootstelling van pinda, waardoor de mogelijkheid van de kans op een anafylactische reactie verminderd wordt. Wel een vooruitgang als dit doorgaat.

Gepubliceerd op 7 Oktober 2015

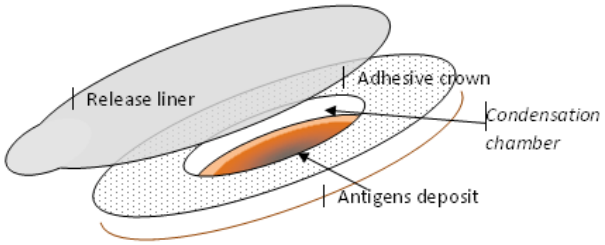
DBV Technologies, een klinisch specialiteiten biofarmaceutisch bedrijf, heeft aangekondigd dat de resultaten van de eerste 12 maanden van het OLFUS-VIPES onderzoek, de lange termijn veiligheid en werkzaamheid van Viaskin pinda voor de behandeling van pinda-allergie ondersteunen.

De Viaskin Peanut patch is het leidende product van het bedrijf, die gebaseerd is op epicutane immunotherapie (EPIT®), een gepatenteerde methode, dat biologisch actieve verbindingen kunnen leveren aan het immuunsysteem door de intacte huid zonder dat er verbinding in het bloed optreedt. OLFUS is een voortdurende, open-label, follow-up studie naar VIPES, het bedrijf 's tweedeB Fase klinisch onderzoek met Viaskin Peanut. DBV rapporteerde eerder positieve resultaten van VIPES in september 2014 en ligt op koers om een Fase III klinische proefonderzoek, "PEPITES" te beginnen, met Viaskin Peanut 250 ug bij kinderen (leeftijd 4-11) in het vierde kwartaal van 2015.

Elisabeth van Zutphen (Trendwatcher voor innovatie, Nederlandse Ambassade in Parijs, Frankrijk)

DBV Technologies is een Franse biotech startup, opgericht in 2006, door kinderartsen Christophe Dupont en Pierre-Henri Benhamou. Het bedrijf is gespecialiseerd in diagnose en vermindering van gevoeligheid voor allergieën voor melk en pinda's via een patch, de Viaskin®. Het voordeel van deze methode is dat de allergeen niet direct in de bloedbaan terecht komt waardoor er geen anafylactische reactie op kan treden. De stof komt met de transpiratie via de huid in het lichaam. Viaskin® is ontwikkeld om de allergische reactie te verminderen zodat bijvoorbeeld de patiënt die per ongeluk een kleine hoeveelheid pinda's eet niet direct in levensgevaar komt. DBV hoopt de patch in 2016 op de Europese markt te verspreiden in samenwerking met Sanofi.

Dr. Pierre-Henri Benhamou, Chairman en Chief Executive Officer van DBV Technologies, zei:
We zijn toegewijd aan het verbeteren van het leven van voedselallergie patiënten zonder verstoring van hun last in hun dagelijks leven. Met deze eerste resultaten van OLFUS, geloven we dat we voldoende wetenschappelijke en klinische gegevens gegenereerd hebben als bewijs dat, indien goedgekeurd, Viaskin Peanut een antwoord kan zijn op patiënten-, verzorgers- en artsenbehoefte 'voor een veilige en patiëntvriendelijke en krachtige behandeling voor pinda-allergie'.



Patch (Plakproef pleister) voor het toedienen van het pinda-allergeen

Tijdens de eerste 12 maanden van OLFUS is er geen medicijn gerelateerde epinefrine (adrenaline) gebruik of zijn er ernstige bijwerkingen (Severe Adverse Effects (SAEs)) gemeld als gevolg van Viaskin Peanut. Het mediane nalevingspercentage van het onderzoek werd gehandhaafd op 96%, en dit was ook in overeenstemming met eerder gerapporteerde resultaten.
Uit een eerste analyse van de OLFUS gegevens bleek dat tijdens de 12 extra maanden behandeling met Viaskin Peanut 250 ug het aantal patiënten die profiteerden van de behandeling steeg tot 70% in OLFUS van 50% in VIPES, met 80% van de kinderen (leeftijd 6-11 bij binnenkomst in VIPES) reageerden op de behandeling na 24 maanden. Patiënten die placebo kregen gedurende een jaar in VIPES en ontving Viaskin Pinda voor 12 maanden in OLFUS vertoonden een respons van 50%, wat overeen kwam met de bevindingen van VIPES.
DBV is van plan om de volledige resultaten van het onderzoek te presenteren op de komende wetenschappelijke congressen.

Kinderen behandeld voor 24 maanden met Viaskin Peanut 250 ug

- Zowel het voordeel van de behandeling en de consumptie van pinda-eiwit was significant verhoogd met een extra 12 maanden behandeling.

- Van de 28 kinderen behandeld gedurende 12 maanden met Viaskin Peanut 250 ug in VIPES, werden er 21 ingeschreven in OLFUS.
  Eén patiënt stapte er uit door de follow-up, maar alle anderen continueerden.

- In deze subgroep, reageerden 80,0% van de patiënten op de behandeling in vergelijking met 57,1% in de OLFUS basislijn, waarbij gemiddeld 1884 mg cumulatieve reactieve dosis (CRD) pinda-eiwit werd geconsumeerd in vergelijking met een gemiddelde van 1068 mg aan het begin van het OLFUS proces.

- Serologische markers in OLFUS toonde de versterking van de immunologische veranderingen aan die aanvankelijk waargenomen werden in VIPES.
  Na 24 maanden werd een mediaan van 40% daling van de VIPES basiswaarde in pinda-specifieke immunoglobuline E (IgE) waargenomen, terwijl het hoge gemiddelde niveau in immunoglobuline G4 (IgG4) werd gehandhaafd met een stijging van 800% ten opzichte van de VIPES basislijn.

Placebo behandelde kinderen in VIPES behandeld gedurende 12 maanden met Viaskin Peanut

- De nieuwe gegevens van kinderen behandeld gedurende 12 maanden met Viaskin Peanut waren consistent met de eerder gerapporteerde veiligheid en de werkzaamheid resultaten waargenomen in deze patiëntenpopulatie.

- Van de 31 kinderen die in VIPES placebo kregen gedurende 12 maanden, zijn er 29 ingeschreven in OLFUS.
  Een patiënt was niet bereid om verder te gaan met de behandeling, maar niemand anders stopte, werd gemeld.

- Een 53,6% respons na 12 maanden behandeling met Viaskin pinda werd waargenomen, vergeleken met 17,2% in de OLFUS basislijn. Patiënten consumeerden een gemiddelde CRD van 722 mg pinda-eiwit in vergelijking met 190 mg op de OLFUS basislijn.

- De ontwikkeling van serologische merkers voor patiënten behandeld met Viaskin pinda gedurende 12 maanden was consistent met eerder gerapporteerde gegevens van VIPES.

Adolescenten en volwassenen behandeld voor 12 en 24 maanden met Viaskin Peanut 250 ug

- Voor adolescenten en volwassen patiënten die gedurende 24 maanden behandeld werden, werd geen bijkomende significante klinische respons waargenomen ten opzichte van de basislijn OLFUS.
  Een respons consistent met resultaten waargenomen in VIPES werd getoond in behandelingsnaïeve adolescenten en volwassenen die 12 maanden behandeling ontvangen tijdens OLFUS.
  Deze resultaten bevestigen het voornemen van het bedrijf om te onderzoeken of een hogere Viaskin Peanut doseringsschema haalbaar is in deze patiëntenpopulatie.

James R. Baker, Chief Executive Officer en Chief Medical Officer van de Food Allergy Research & Onderwijs patiëntenorganisatie (FARE), verklaarde:

Deze belangrijke resultaten zijn een uitbreiding op eerdere studies waaruit het vermogen blijkt van DBV's Viaskin Peanut plakproeven om de bescherming van pinda allergische kinderen te verbeteren.
De resultaten tonen ook extra voordeel door het langere gebruik van de plakproef.
Het veiligheidsprofiel is ook indrukwekkend omdat er geen belangrijke bijwerkingen werden genoteerd.
Wanneer dit bevestigd wordt in de DBV's Fase III proefonderzoek, zou Viaskin een doorbraak kunnen zijn in de therapie voor jonge kinderen met een pinda-allergie.

Bron: http://www.dbv-technologies.com/

EPIPEN®, EENVOUDIGE TOEDIENING IN SLECHTS 2 HANDELINGEN

Amstelveen, 2015

Vraag gratis service materialen EpiPen* aan!

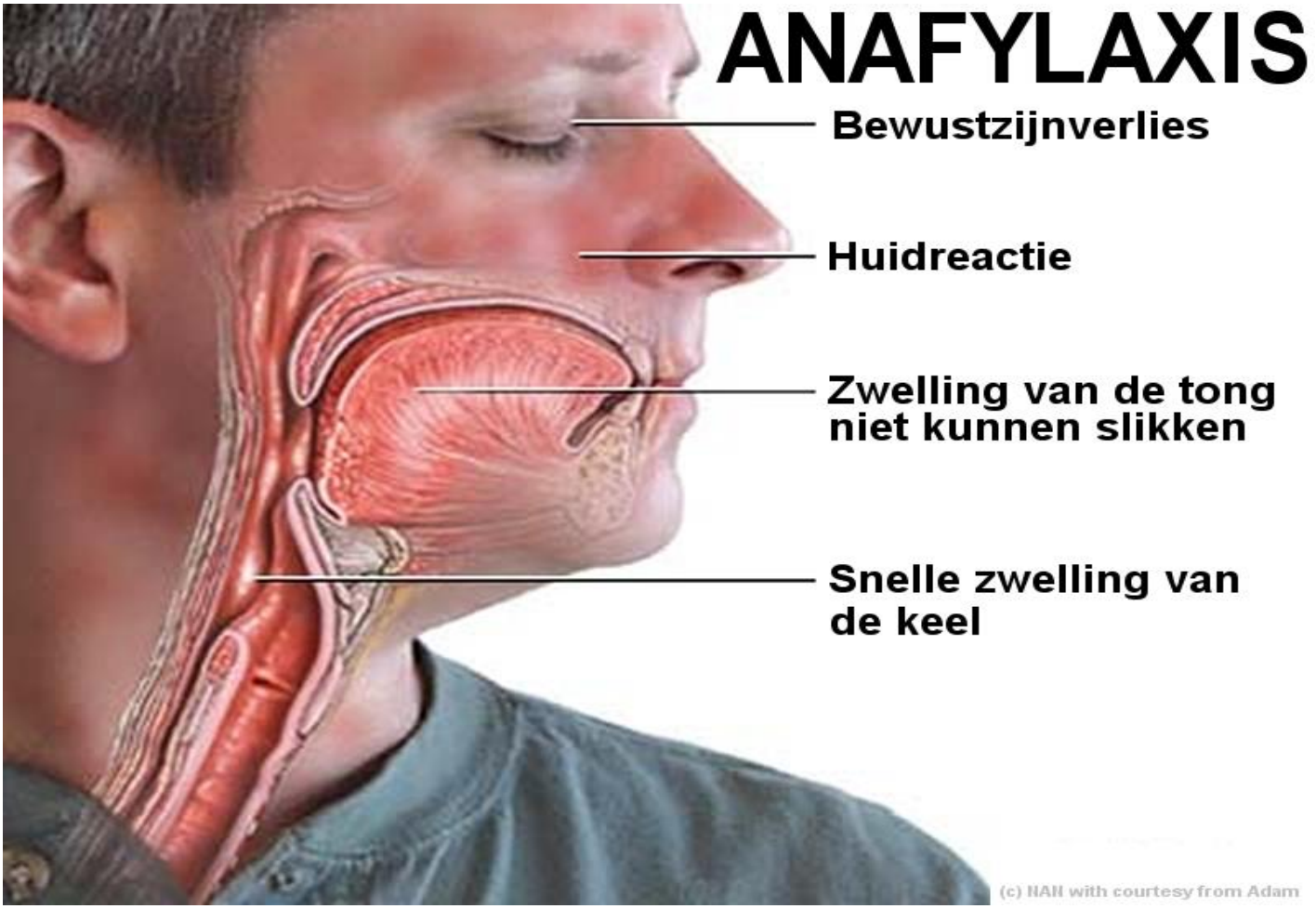
Hebt u uw EpiPen al gecontroleerd op de juiste houdbaarheid? En weet u wat te doen bij een ernstige allergische reactie, bijvoorbeeld na een wespensteek of na inname van een voedingsmiddel zoals koemelk, pinda's of noten? Voor meer informatie, waaronder een EpiPen instructiefilm, kunt u terecht op www.epipen.nl.

EpiPen Trainer en EpiPen bewaaretui

Wij bieden tevens ondersteunende materialen aan zoals een EpiPen Trainer (zonder naald en adrenaline) waarmee zowel door u als door uw omgeving kan worden geoefend. Ook kunt u een instructiekaart, een patiëntenbrochure en een EpiPen bewaaretui geschikt voor meerdere pennen aanvragen.
Wilt u deze gratis materialen ontvangen, neem dan contact op met Meda Pharma B.V., de distributeur van EpiPen.

Astrid Reuver-Wezel, Product Manager,
E-mail: astrid.wezel@medapharma.nl
Meda Pharma B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen.

*: http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm



Kennis en Informatie Centrum
Nederlands
ANAFYLAXIS
Netwerk
www.anafylaxis.nl
Uw partner bij levensbedreigende allergieën

Nederlands Anafylaxis Netwerk is een non-profit Kennis en Informatie Centrum voor iedereen, in de Benelux, die steun nodig heeft in de preventie en omgang met de kans op een ernstige allergische reactie (anafylaxie of anafylactische shock) ten gevolge van voedsel, insectensteken, latex, medicijnen of andere oorzaak.

Steun, training/voorlichting of begeleiding voor School, Kinderopvang, Restaurant of bij de werkgever en collega's?

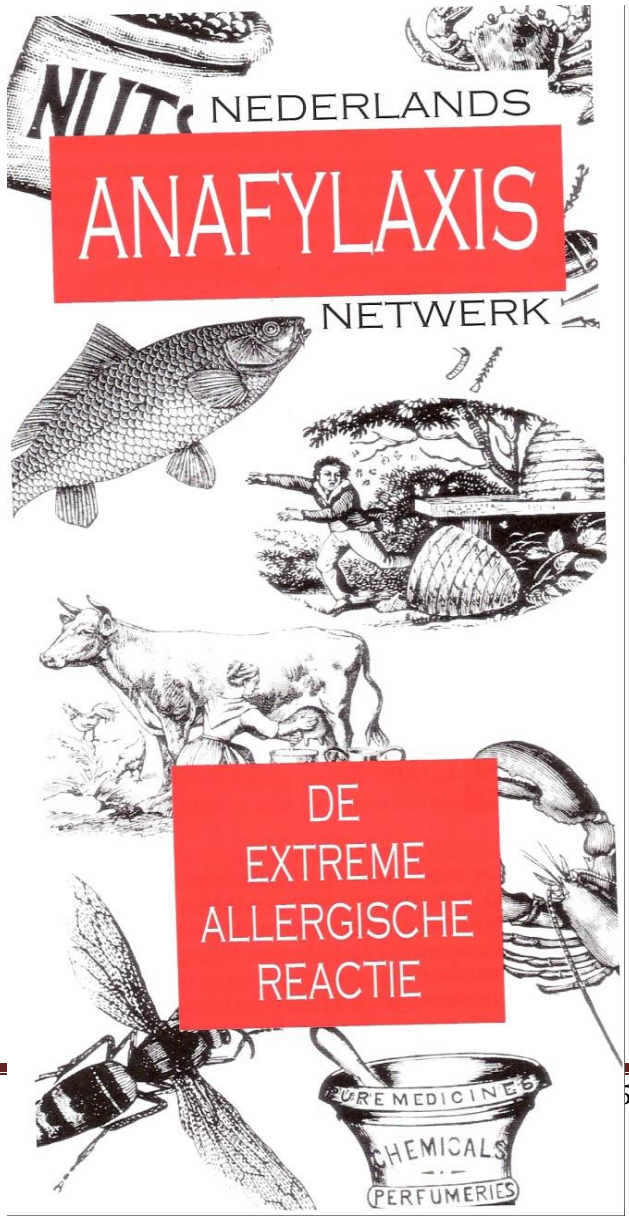
Neem contact op!
Correspondentieadres:
Oranjelaan 91, 3311 DJ Dordrecht
Nederland

Hulplijn 0031 (0) 78 639 0356

E-mail: steun@ernstigeallergie.nl
Via de website:

www.ernstigeallergie.nl

bereikt u onze websites:
www.anafylaxis.nl – www.schoolenallergie.nl –
www.restaurantenallergie.nl – www.studentenallergie.nl

bankrekening NL 25 INGB 0009 4000 34

T.n.v. Nederlands Anafylaxis Netwerk
te Dordrecht