



Gebruik van bronchodilatatoren en inhalatiecorticosteroiden bij kinderen onder 6 jaar in WGC Botermarkt.

Alexei Byzov, Universiteit Gent

Promotor: Prof. Dr. An De Sutter, Universiteit Gent

Co-promotor: Dr. Marieke Lemiengre, Universiteit Gent

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde

Dankwoord

Hartelijk dank aan mijn promotor Prof. Dr. An De Sutter.

Speciale dank aan mijn co - promotor Dr. Marieke Lemiengre

Bijzondere dank aan artsen van het Wijkgezondheidscentrum Botermarkt en mijn praktijkopleidster Dr. Ineke Blokland

Dank voor de hulp aan Dr. Charles Van Praet, Marina Byzova en Marc De Waele.

Abstract

Gebruik van bronchodilatoren en inhalatiecorticosteroïden bij kinderen onder 6 jaar in WGC Botermarkt.

Haio: Alexei Byzov

Promoter : Prof Dr. An De Sutter

Co-Promoter: Dr. Marieke Lemengre

Context:

Luchtwegaandoeningen bij kinderen zijn vaak een reden voor consultatie. Van die luchtwegaandoeningen is astma de meeste voorkomende chronische ziekte in deze leeftijdsgroep. Objectieve testen voor het vaststellen van astma bij jonge kinderen ontbreken. Gezien de vergelijkbare klinische presentatie met andere luchtwegaandoeningen en afwezigheid van de objectieve testen worden inhalatiecorticosteroïden (ICS) dikwijls verkeerdelijk voorgeschreven. ICS zijn door de richtlijnen enkel aangewezen bij de diagnose van astma en worden dikwijls gebruikt als proeftherapie bij verdenking op astma.

Onderzoeksvraag:

Luik A: Welke klinische criteria worden in de literatuur beschreven als essentiële criteria voor het vaststellen van syndroom astma bij kinderen?

Luik B: Welke criteria waren belangrijk voor het voorschrijven van de inhalatiemedicamenten (bronchodilatoren en ICS) in WGC Botermarkt in de voorbije 2 jaar?

Methode:

Luik A: Door middel van literatuuronderzoek in Pubmed worden de criteria voor het vaststellen van astma bij kinderen opgezocht. Relevante informatie over de vaak voorkomende symptomen, gebruikte inhalatie medicatie en manier van toediening worden beschreven.

Luik B: Door middel van dossieronderzoek een tabel opstellen met data van alle kinderen jonger dan 6 jaar ingeschreven in WGC Botermarkt. Deze data bestaat uit een aantal wel overwogen criteria uit de medische voorgeschiedenis, klinische presentatie en voorgeschreven medicatie. Analyse van deze data met behulp van het programma 'SPSS statistics 22'.

Resultaten:

Luik A: Drie kernsymptomen van astma bij kinderen worden in de literatuur beschreven: wheezing, dyspnoe en hoest.

Luik B: 549 kinderen zijn geïnccludeerd in deze studie. Diagnose van astma is vastgesteld in 4% van het totaal aantal van de kinderen. ICS werden voorgeschreven aan 20% van de zieke kinderen. 44% van de ICS werd gegeven aan de kinderen met bronchiolitis, 22% van aan kinderen met astma. Identieke criteria hebben significant belang vertoond voor het voorschrijven van bronchodilatoren en ICS. Deze criteria zijn wheezing, voorgeschiedenis van inhalatietherapie, ronchi, hoest en opstart van inhalatietherapie door een pediatr.

Conclusie:

De bevindingen van de studie sluiten aan bij die van de literatuur. Veelvuldig voorschrijven van ICS aan kinderen door huisartsen is gebruikelijk en wordt gedreven door een pragmatische aanpak om de symptomen te behandelen.

Email: Alexei.Byzov@ugent.be

ICPC – code: R96

Inhoud

Abstract	2
Inleiding.....	4
Materialen en methoden	6
Luik A: Literatuuronderzoek	6
Luik B: Opstelling van de studie in WGC Botermarkt	7
Resultaten	9
Luik A: Resultaten van het literatuuronderzoek	9
Symptomen van astma	9
Behandeling van astma bij kinderen jonger dan 6 jaar	15
Luik B: Resultaten van de WGC Botermarkt studie.....	18
Discussie.....	25
Conclusie	31
Referenties	32
Bijlagen	34

Inleiding

Luchtwegaandoeningen bij jonge kinderen zijn dikwijls een reden voor consultatie bij de huisarts. Kinderen komen vaak met klachten over piepende ademhaling, koorts en hoesten. Onder dit klinisch patroon ressorteert ook astma, een obstructieve luchtwegaandoening en is de meest voorkomende chronische ziekte tijdens de kindertijd. Heel vaak is de diagnosestelling bij deze leeftijdscategorie niet eenvoudig omdat andere aandoeningen zich met gelijkaardige symptomen presenteren en door de onmogelijkheid van de bevestiging van de diagnose aan de hand van objectieve testen.

Bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn de klinische symptomen van astma variabel en aspecifiek. Het objectief vaststellen van de aandoening door middel van spirometrie, de meting van de luchtstroom in de longen, kan op deze jonge leeftijdsgroep immers nog niet betrouwbaar uitgevoerd worden.

De diagnose wordt dan subjectief gesteld aan de hand van bepaalde symptomen, door de arts waargenomen en aangevuld met het verhaal van de ouders. De vaststelling wordt bemoeilijkt omdat kinderen uiteenlopende luchtwegaandoeningen kunnen hebben waardoor de diagnose van astma moeilijk wordt.

Onder de meest voorkomende luchtwegaandoeningen met gelijklopende symptomen bij kinderen zijn er verscheidene veroorzaakt door virussen zoals RSV (Respiratoir Syncytiaal Virus) en Rhinovirus. Ziektebeelden zoals gastro-oesofageale reflux, rhino-sinusitis, congenitale ziekten, tuberculose en aspiratie van vreemde lichamen kunnen ook voor respiratoire symptomatologie zorgen.

We zullen onze studie vooral baseren op de symptomen en behandeling van astma. Astma is een chronische inflammatoire aandoening van de luchtwegen. De chronische ontsteking wordt geassocieerd met luchtweghyperresponsiviteit die leidt tot terugkerende episodes van piepen, kortademigheid, benauwdheid en hoesten, vooral 's nachts of in de vroege ochtend. Deze episodes zijn meestal toe te schrijven aan een vaak reversibele diffuse obstructie van de luchtwegen.

Bij de behandeling van astma zijn de inhalatiecorticosteroïden (ICS) essentieel. Corticosteroïden verminderen ontsteking, slijmen en obstructie in de luchtwegen. Deze inhalatiecorticosteroïden zijn te verkiezen voor lange termijn behandeling van astma bij kinderen. Met ICS kunnen verschillende ernstgraden van astma behandeld worden: *onder controle, milde aanhoudende, matige aanhoudende of ernstige aanhoudende* symptomen van astma.

ICS worden vaak gebruikt in combinatie met kort- en langwerkende bèta-2-agonisten. Deze bronchodilatatoren (BD) verbeteren enerzijds de ademhaling en laten anderzijds de ICS toe dieper te penetreren.

Het is van uiterst belang om de diagnose van astma op deze jonge leeftijd correct te stellen om correct ICS te gebruiken en deze niet bij andere aandoeningen overbodig voor te schrijven, want behalve subjectieve gewaarwording is er geen baat ICS te gebruiken bij virale infecties, rhino-sinusitis, pneumonie en diens meer.

Onze studie gaat door in het Wijkgezondheidscentrum ‘Botermarkt’ in Ledeberg, Gent in de periode van mei 2011 tot mei 2013. Twee belangrijke domeinen worden onderzocht:

1. Zoektocht naar relevante wetenschappelijke literatuur met pertinente richtlijnen voor de behandeling van kinderen onder 6 jaar met ‘astma-like’ symptomatologie. Identificeren van klinische gegevens, van criteria belangrijk voor de diagnosestelling van astma bij kinderen onder 6 jaar aan de hand van dit literatuuronderzoek.
2. Opstelling van een tabel met verschillende symptomen, anamnestiche gegevens en resultaten van klinisch onderzoek en medische voorgeschiedenis van de patiënten. Deze tabel wordt gevuld met data gehaald uit het elektronisch medisch dossier van WGC ‘Botermarkt’. De gegevens van elk kind jonger dan 6 jaar op het moment van de start van het onderzoek worden opgenomen. Hierbij wordt er gefilterd op ICPC codes van respiratoire aandoeningen. Het gebruik van inhalatietherapie met bronchodilatatoren (BD) en ICS worden geïnventariseerd.

De resultaten worden geanalyseerd en getoetst aan de bevindingen in de literatuur. De conclusies van deze studie zullen aan het artsencollectief gerapporteerd worden.

Materialen en methoden

Luik A: Literatuuronderzoek

- Zoekstrategie

De zoektocht naar de achtergrondliteratuur, richtlijnen en artikels is hoofdzakelijk gebeurd via PubMed. De literatuur werd doorzocht met combinaties van volgende Mesh-termen: “General Practice”, “Family Practice”, “Child, preschool”, “Infant”, “Glucocorticoids”, “Nebulizers and Vaporizers”, “Asthma/diagnosis”. Op basis van de titels en abstracts van de gevonden artikels werd besloten of het relevant was om de artikels in aanmerking te nemen.

De referenties van de geselecteerde artikels werden eveneens bekeken en de relevante werden op hun beurt opgezocht. Tijdens de zoektocht zijn ook met behulp van de database op de ICHO website de werken van collega’s van de voorbije jaren bekeken. Tenslotte werden de huidige internationale richtlijnen voor huisartsen bestudeerd.

- Selectie van artikels

In de zoekmachine PubMed leverde de combinatie van de Mesh termen "General Practice", "Child, Preschool", "Infant" en "Nebulizers and Vaporizers" vijf artikels op. Twee artikels gingen over volwassenen en werden niet opgenomen in de studie. De drie overblijvende artikels (1,2,3) werden opgenomen in de studie.

De combinatie van "Family Practice", "Child, Preschool", "Infant" en "Glucocorticoids" leverde zes artikels op. De eerste drie artikels waren al opgenomen in onze studie. Na het bestuderen van de abstracts bleek één artikel niet relevant voor ons onderzoek te zijn. Twee artikels maakten geen onderscheid tussen kinderen en volwassenen en zijn hierdoor ook niet opgenomen. Deze relevante Mesh-termen leverden daarmee geen extra artikels op.

Combinatie van Mesh termen "Family Practice", "Nebulizers and Vaporizers" en "Asthma/diagnosis" leverde zeven artikels op. Eén artikel was in het Duits en ook niet elektronisch beschikbaar, één artikel werd reeds gevonden in onze studie, twee artikels gingen over volwassen patiënten en werden hierdoor niet weerhouden in de studie. Twee artikels bleken na bestuderen van de abstracts niet relevant voor ons onderzoek. Na deze zoektocht werd daarmee slechts één nieuw artikel (4) toegevoegd.

Het opzoeken met "General Practitioners", "Child, Preschool" en "Asthma" als Mesh termen leverde drie artikels op. Alle 3 artikels (5,6,7) werden opgenomen in onze studie.

Een zoektocht door de referenties van de geïncludeerde artikels leverde nog zes extra relevante studies op (9,10,13,17,18,19).

Recente NHG -standaarden over het astma bij kinderen waren geraadpleegd. (8)

Drie boeken over SPSS en statistiek werden geraadpleegd. (14,15,16)

Definities van de longgeluiden werden opgezocht in twee artikels. (11,12)

Luik B: Opstelling van de studie in WGC Botermarkt

Dit deel van de studie werd uitgevoerd in het Wijkgezondheidscentrum (WGC) Botermarkt in Ledeberg, Gent. Het elektronisch medisch dossier wordt in het WGC beheerd met het programma 'Pricare'. Alle patiënten jonger dan 6 jaar werden geïncludeerd in onze studie. De vaste huisartsen van de patiënten zijn gecontacteerd geworden en er werd toelating gevraagd om voor wetenschappelijke doeleinden de dossiers van de patiënten te mogen raadplegen.

De lijst van de patiënten werd geïmporteerd in een Excel bestand. De namen van de patiënten zijn daarin weggelaten. Verdere opzoekingen in het medisch dossier gebeurden aan de hand van de geboortedatum en het geslacht.

In het aangemaakte Excel bestand kreeg elke patiënt een regel, klinische criteria werden in kolommen geplaatst. Door middel van een brainstorm en een literatuur onderzoek werd een maximum aan mogelijke criteria vooropgesteld.

Deze 27 criteria waren: koorts $>38^{\circ}$, dyspnoe, keelpijn, hoest, crepitaties, ronchi, wheezing, verminderd ademgeruis, verlengd expirium, braken, tekenen van acute otitis media, nachtelijke symptomen, intercostale intrekkingen (tirage), neusvleugelen, tekenen van dehydratie, labo (CRP), gebruik van aerosols en puffers in het verleden, opstart van puffers door pediatr, Salbutamol, Ipratropium, Fluticason, Budesonide, antibiotica, prematuur, ICPC code, voedingsallergie, allochtoon.

Na het opstellen van deze tabel werd elk overeenkomstig dossier stelselmatig bestudeerd. De raadplegingen in de periode van mei 2011 tot mei 2013 met een ICPC code van een respiratoire groep aandoeningen werden onderzocht. De relevante informatie werd ingevoerd in de tabel. We gebruiken '1' voor de aanwezigheid van een criterium. Als het criterium

afwezig was of ontbrak, wordt er een '0' geplaatst. ICPC codes van de overeenkomende ziektebeelden werden ook genoteerd in een veld met vrije tekst. Bij meerdere episodes van respiratoire klachten werd enkel de meest ernstige episode weerhouden.

Na het vervolledigen van de Excel tabel werd de data in het programma 'SPSS - statistics 22' geïmporteerd. Verdere statistische bewerkingen werden met dit programma uitgevoerd. (14, 15, 16)

In de data werd er specifiek gepeild naar het voorkomen van gebruik van BD en ICS, twee groepen van puffers. Hiervoor werden gegevens van meerdere medicamenten in nieuwe velden gecombineerd. Salbutamol en Ipratropium werd in één groep 'Bronchodilatoren' gebundeld en Budesonide en Fluticason werden aan een groep ICS gekoppeld. Aan die twee hoofdgroepen werd de andere data geëvalueerd.

Om de statistisch significante relaties tussen de ziektesymptomen en de puffers te verkrijgen werd logistische regressie gebruikt. Het verband tussen voorschrijven van een inhalatiemedicament (BD en ICS) en de klinische symptomen/criteria werden eerst met de univariate methode geanalyseerd. Enkel criteria die een significante correlatie ($p < 0.05$) met het voorschrijven van een inhalatiemedicatie vertoonden werden vervolgens in een multivariate analyse geïncludeerd. De gegevens die geen significante associatie vertoonden werden geëxcludeerd.

Resultaten

Luik A: Resultaten van het literatuuronderzoek

Symptomen van astma

Astma presenteert zich klassiek met herhaaldelijke aanvallen van dyspnoe samengaan met piepen. Gezien het onmogelijk is om de diagnose van astma voor de leeftijd van 6 jaar met objectieve testen vast te stellen, wordt bij jonge kinderen een waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld op basis van een aantal samen voorkomende klinische symptomen en verschijnselen, namelijk wheezing of piepende ademhaling, hoest en dyspnoe met eventueel beperking bij fysieke inspanning en tenslotte nachtelijke symptomen met ontwaken. (2,7,8,9) De combinatie van deze criteria zorgt voor de kernsymptomatologie bij astma bij jonge kinderen.

1. Kernsymptomen van astma bij jonge kinderen

a. Wheezing

Wheezing is een continu geluid op hoge toon dat wordt gehoord bij expiratie. Het is een kernsymptoom voor astma, maar komt in deze leeftijdscategorie ook heel vaak voor bij andere aandoeningen. Sommige virale infecties, zoals bv. RSV, kunnen voor herhaaldelijke episodes van wheezing zorgen. (7)

Er worden meerdere subtypes van wheezing onderscheiden:

Episodische wheezing: wheezing die maar een beperkte tijd aanwezig is.

Dit type wordt ook samen met verkoudheid waargenomen.

Multiple-trigger wheezing: deze is geassocieerd met hoest, fysieke inspanning, lachen/huilen en slapen. (7,9)

Er is ook een indeling van de termijn van presentatie van de wheezing:

Transiente, voorbijgaande wheezing begint en stopt voor de leeftijd van 3 jaar;

Persisterende wheezing begint voor 3 jaar maar blijft na de leeftijd van 6 jaar

Late-onset wheezing: de symptomen starten na de leeftijd van 3 jaar.

Kinderen met astma kunnen elk van deze wheezing subtypen hebben, maar astma komt veel minder vaak voor bij kinderen met *episodische* en *transiente wheezing* subtypen dan bij andere wheezing subtypen (7).

Bisgaard et al maakten een indeling van kinderen die persisterend wheezen.

In de *eerste groep* betekent piepende ademhaling een vroege manifestatie van astma. Deze kinderen hebben vaak persisterende symptomen op latere leeftijd en hebben vaker een familiale geschiedenis van atopie, allergische markers en bronchiale hyperreactiviteit. Zonder correcte behandeling wordt in deze groep een significante verslechtering van de longfunctie gezien gedurende de eerste 6 levensjaren. Vaak hebben deze kinderen ook een aantal andere symptomen tussen de episoden van ernstige wheezing. (9)

In de *tweede groep* is er een kleinere doorsnede van de bronchi die reeds vanaf de geboorte aanwezig is. In tegenstelling tot de astmagroep wordt de longfunctie bij deze kinderen niet slechter ondanks de terugkerende symptomatologie. Deze kinderen hebben geen atopische familie, noch bronchiale hyperreactiviteit. De prognose op verbetering van dit type wheezers is positief: de overgrote meerderheid groeit uit hun symptomen vóór de leeftijd van 3 jaar. (9)

b. Dyspnoe

Dyspnoe of kortademigheid is het tweede kernsymptoom van astma. Als kortademigheid vooral geassocieerd is met fysieke inspanning, verhoogt dat waarschijnlijkheid op astma. Opvallend is dat bij zuigelingen en peuters huilen of lachen ook als een fysieke inspanning wordt beschouwd. (7)

c. Hoest

Ook hoest komt ook heel vaak voor bij jonge kinderen. Hoest alleen is een heel aspecifiek symptoom en komt dan ook vaak voor bij onder andere virale infecties. Toch behoort hoest eveneens tot de kernsymptomen van astma: het is voornamelijk de combinatie van hoest, wheezing en dyspnoe. Maar ook nachtelijke hoest en hoest die ontstaan tijdens fysieke inspanning pleiten sterk voor de diagnose van astma. (7)

2. Andere symptomen bij piepende, hoestende en kortademige kinderen.

Gezien het niet altijd gemakkelijk is om bij deze jonge leeftijdscategorie een correcte diagnose te stellen, hebben we nog uiteenlopende, vaak bij kinderen voorkomende symptomen aan de criteria in onze statistische tabel toegevoegd.

a. Koorts

Koorts is een heel specifiek symptoom bij jonge kinderen. In de literatuur werd geen verband teruggevonden tussen koorts en astma. (7) De aanwezigheid van koorts pleit meer voor infectieprocessen zoals virale of bacteriële aandoeningen.

b. Keelpijn

Er werd ook nergens in de literatuur vermeld dat keelpijn geassocieerd zou kunnen worden aan de diagnose van astma. Deze klacht is natuurlijk moeilijk en dikwijls onmogelijk objectief vast te stellen bij jonge kinderen. Toch doet de aanwezigheid van keelpijn eerder de kans op astma afnemen. (7)

c. Crepitaties

Crepitaties zijn korte, explosieve, niet-muzikale geluiden hoorbaar tijdens de longauscultatie. (11) We hebben in de bestudeerde literatuur geen relatie met astma teruggevonden.

d. Ronchi

Rhonchi zijn bijgeluiden die ontstaan bij obstructie van geleidende luchtwegen. (11) Als bij een vernauwing van de luchtwegen de tegenover elkaar liggende bronchuswanden elkaar raken, kunnen ze ter plaatse beginnen trillen. Hierdoor ontstaan er muzikale geluiden met diverse toonhoogte. Ze worden onderscheiden in hoogfrequente (fluitende, piepende) en laagfrequente (brommende) ronchi.

Ronchi worden ook vaak gehoord als gevolg van ontstekingen en vernauwingen van de luchtwegen veroorzaakt door astma. (8)

e. **Verminderd ademgeruis**

Verminderd ademgeruis wordt mogelijk geausculteerd bij ernstige acute dyspnoe, bijvoorbeeld tijdens een astma aanval. (8)

f. **Verlengd expirium**

Verlengd expirium wijst op een obstructieve longaandoening en gaat wel eens gepaard met de aanwezigheid van piepende of brommende ronchi. Piepend verlengd expirium, hoorbaar over meerdere longvelden bij longauscultatie, verhoogt de waarschijnlijkheid op astma. Verlengd expirium kan ook hoorbaar zijn bij acute ernstige kortademigheid. (8)

g. **Braken**

Er is geen associatie van braken met astma teruggevonden in de onderzochte literatuur.

h. **Tekenen van acute otitis media**

Tekenen van acute otitis media zijn mogelijke reden voor koorts. Er is geen associatie met astma teruggevonden in de literatuur.

i. **Nachtelijke ademhalingsgebonden symptomen**

Nachtelijke ademhalingsgebonden klachten en symptomen zoals hoest en dyspnoe worden als kernsymptomatologie van astma bij kinderen beschreven. Deze verhogen de waarschijnlijkheid op astma. (8)

j. **Tirage**

Tirage of intercostale intrekkingen komen samen met expiratoir piepen en een verlengd expirium typisch voor bij aanvallen van acute ernstige kortademigheid. Deze symptomen verhogen de waarschijnlijkheid op astma. Doch andere oorzaken voor een acute dyspnoe aanval dienen eerst nagegaan te worden. (8)

k. **Tekenen van dehydratie**

Tekenen van dehydratie: in de literatuur is geen link met astma teruggevonden.

l. **C-reactief proteïne (CRP)**

C-reactief proteïne (CRP) is een merker voor ontsteking. Naast de inflammatie wordt ook verhoging van CRP bij virale en bacteriële infecties waargenomen. Er is in de onderzochte literatuur geen relatie met astma teruggevonden.

m. **Prematuriteit.**

Informatie over de lange termijn respiratoire symptomen bij te vroeg geboren kinderen is schaars. Er is een studie gevonden waarbij aangetoond wordt dat vroeggeboorte een associatie toont met een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige astma. (13)

n. **Voedselallergie**

Volgens NHG standaarden komt de combinatie van **voedselallergie** en astma relatief weinig voor. (8)

3. **Differentiaal diagnose van astma bij kinderen jonger dan 6 jaar**

In het diagnostisch landschap van kinderen met piepende ademhaling, hoest en dyspnoe zijn er ook andere frequente aandoeningen. Onderstaand overzicht geeft de differentiaal diagnose van astma bij kinderen onder 6 jaar weer. (7) Deze ziektebeelden geven een gelijkaardige klinische presentatie als astma. (7)

1. Infecties
 - a. Recidiverende infecties van de luchtwegen
 - b. Chronische rhino-sinusitis
 - c. Tuberculose
2. Congenitale malformaties
 - a. Tracheomalacia
 - b. Mucoviscidose
 - c. Bronchopulmonale dysplasia
 - d. Congenitale malformatie die een vernauwing van de intrathoracale luchtwegen veroorzaakt
 - e. Primaire ciliaire dyskinesia syndrome
 - f. Immunodeficiëntie
 - g. Congenitale hartaandoeningen
3. Mechanische problemen
 - a. Corpora aliena inspiratie
 - b. Gastro-oesofageale reflux

Een aantal van deze ziektebeelden worden hieronder kort toegelicht.

De meest voorkomende ziekten met analoog klachtenpatroon zijn virale infecties, bronchitis, rhino-sinusitis en gastro-oesofogale reflux. Daarnaast hebben anatomische malformaties een vergelijkbaar klinisch beeld met astma. Voorts kunnen cardiale problemen zich uiten als dyspnoe tijdens inspanningen. Ook mucoviscidose kan zich presenteren met vergelijkbare ademhalingsymptomatologie. Bij alle bovenvermelde differentiële diagnoses wordt geen effect verwacht van een astmabehandeling. (9)

De aspiratie van een vreemd voorwerp is een ernstige aandoening. Opvallend in de anamnese van deze ademhalingsproblematiek is een abrupt begin van de symptomen. (9)

Behandeling van astma bij kinderen jonger dan 6 jaar

De klassieke toedieningsvorm voor astmabehandeling is inhalatie. De inhalatie kan bij kinderen op drie verscheidene toedieningsvormen gegeven worden.

De eerste toedieningsvorm is met de **dosisaërosol**. Dosisaërosol moet altijd in combinatie met een voorzetkamer gebruikt worden. Aangezien de coördinatie tussen indrukken en inademen bij deze jonge leeftijdsgroep quasi onmogelijk is, wordt voor de correcte depositie van de medicatie in de longen de voorzetkamer heel belangrijk. (8)

Een tweede variant van de toediening is een **poederinhalatie**. Bij deze toedieningsvorm is voldoende inspiratiekracht nodig. (8)

Derde manier is **verneveling**, hierbij wordt vloeibare medicatie toegevoegd aan een gasmengsel, hierdoor ontstaat er aërosol of nevel die de patiënt inhaleert. (8)

Een inhalator dient niet voorgeschreven te worden zonder effectieve opleiding, evaluatie en regelmatige toetsing van de techniek. (2,7,8,9)

A. Kortwerkende bèta₂-mimetica

Short-acting Beta Agonists (SABA) zijn de meest effectieve bronchodilatoren en zijn derhalve te verkiezen als luchtpijp verwijderende behandeling van astma bij kinderen jonger dan 6 jaar. SABA zijn veilig en effectief. Er is geen evidentie dat continu gebruik betere resultaten geeft dan gebruik 'indien nodig'. (2,7,8,9)

B. Anticholinergica

Volgens de Britse richtlijnen is ipratropium bromide, een anticholinergicum, ook een effectieve en veilige bronchodilatator bij kinderen onder 6 jaar. (2)

C. Inhalatiecorticosteroïden (ICS)

De hoeksteen van medicamenteuze onderhoudsbehandeling bij astma is ICS. (2,3,4,7,8,9) ICS zijn de meest werkzame anti-inflammatoire middelen en de meest

effectieve preventieve medicijnen. Ze worden gebruikt ter vermindering van de ontsteking van de luchtwegen, waardoor luchtwegensymptomen afnemen en de longfunctie verbetert. (8) In de GINA-richtlijnen wordt vermeld dat verschillende placebo gecontroleerde studies aantoonen dat het gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij kinderen jonger dan 5 jaar met astma significant leidt tot een toename van het aantal symptoomvrije dagen, verbetering van de longfunctie, vermindering van de symptomen, vermindering van nood voor extra medicatie en het gebruik van systemische glucocorticoïden, het aantal exacerbaties en vermindering van lasten van de verzorger. (7) Bij jonge kinderen wordt de dosis van 400mcg beclomethasone/budesonide niet overschreden. De systemische bijwerkingen zoals groeivertraging en onderdrukking van de werking van de bijnier zijn beschreven vanaf meer dan 400mcg beclomethasone/budesonide. Toch moet de lengtegroei van kinderen met astma routinematig gecontroleerd worden. (2)

Er is geen evidentie over de uitwerking van het gebruik van ICS bij de behandeling van viraal geïnduceerde wheezing. (2)

D. Langwerkende β_2 -mimetica (LABA)

LABA zijn bronchodilatoren maar worden enkel in combinatie met ICS voor volwassen patiënten voorgeschreven. Het effect van deze combinatie is onvoldoende onderzocht bij kinderen jonger dan 5 jaar. (7) NHG – standaarden raden het gebruik bij kinderen niet aan. (8)

E. Leukotrieenreceptorantagonisten (LTRA)

LTRA hebben een rol als ‘add-on’ therapie bij kinderen van 5 jaar of jonger wiens astma niet onder controle kan gebracht worden bij gebruik van ICS (7). Volgens NHG mogen alleen kinderartsen LTRA voorschrijven bij kinderen met gedeeltelijke of onvoldoende astmacontrole die al een normale dagdosis ICS gebruiken. (8) Volgens de Britse richtlijnen kunnen LTRAs bij kleinere kinderen zelfs vroeger gebruikt worden, wanneer ICS therapie niet verdragen wordt. (2) LTRAs worden goed verdragen door jonge kinderen. (2)

F. Theofylline

Theofylline heeft een lagere efficiëntie dan een lage dosis aan ICS en wordt niet aangeraden bij kinderen. (7,8)

G. Cromolyn

Cromolyn heeft geen gunstig effect bij kinderen onder 6 jaar. (7,8)

H. Orale en systemische glucocorticoïden

Orale en systemische glucocorticoïden worden enkel voorbehouden voor de behandeling van acute en ernstige exacerbaties van astma wegens de aanzienlijke bijwerkingen van de systemische glucocorticoïden bij deze jonge patiënten. (7)

Het stappenplan voorgesteld door GINA is als volgt (7):

Astma educatie		
Op vraag kortwerkende bèta2-mimetica (SABA)		
Goed gecontroleerde astma	Gedeeltelijk gecontroleerde astma op SABA	Ongecontroleerde of gedeeltelijk gecontroleerde astma op lage dosis ICS
SABA indien nodig	Lage dosis ICS	Dubbel lage dosis ICS

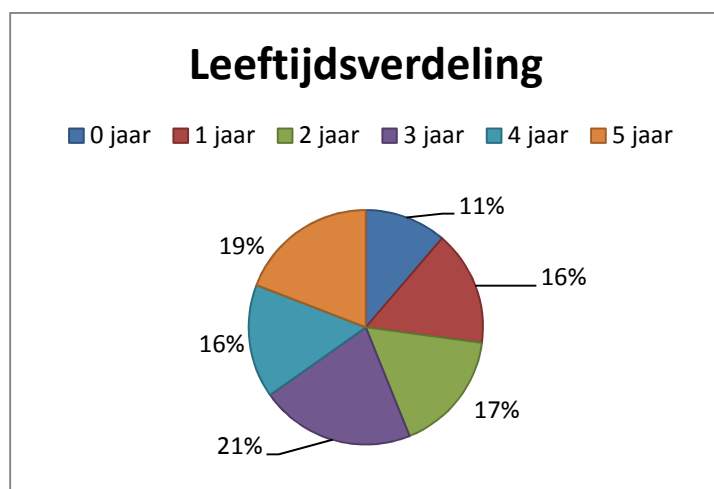
H

De NHG-standaard stelt voor om bij episodisch piepen of bij symptoomdiagnose van astma een SABA dosisaërosol met voorzetkamer te gebruiken. Bij onvoldoend effect moet de diagnose van astma in twijfel getrokken worden. Is de diagnose toch astma, dan wordt ICS aan de behandeling toegevoegd en minimum 6 weken aangehouden. Indien de astma onvoldoende onder controle kan gebracht worden ondanks de correcte ICS therapie dient het kind naar een kinderarts of longarts verwezen worden. (8)

De Britse richtlijnen starten ook met SABA en als controlemedicatie wordt 200mcg tot 400mcg beclomethasone/budesonide ICS gegeven. De volgende stap verschilt van de GINA en NHG richtlijnen want dan wordt er LTRA's geassocieerd. Indien na deze stap geen duidelijke verbetering wordt vastgesteld wordt geadviseerd om naar de pediater door te verwijzen. (2)

Luik B: Resultaten van de WGC Botermarkt studie

Onderstaande grafiek toont de leeftijdsverdeling van de patiënten uit het onderzoek.



In ons onderzoek werden er 549 kinderen tot 6 jaar geïnccludeerd, waarvan 299 jongens en 250 meisjes.

Hieronder volgt de evaluatie van de resultaten van het statistische onderzoek:

Eerst wordt de procentuele voorkomst van de diverse luchtwegaandoeningen vermeld. Vervolgens worden de voorgeschreven inhalatiemedicamenten statistisch gerapporteerd. Daarna worden klinische symptomen volgens leeftijd bekeken. Verder wordt de leeftijdsverdeling van inhalatietherapie geanalyseerd. Daarop de relatie symptoom – puffergebruik. Aansluitend relatie puffergebruik – ICPC code. Tenslotte werd logistische regressie uitgevoerd..

In de periode van mei 2011 tot mei 2013 consulteerden 344 (63% van de totale populatie) patiënten met respiratoire klachten het WGC Botermarkt. Hierbij werd in het elektronisch medisch dossier een zorgelement met ICPC code aangemaakt (zie bijlage 1).

1. Procentueel voorkomst van de diverse luchtwegaandoeningen.

De meerderheid, 188 (34.2% van totaal aantal van kinderen) van de zieke kinderen hadden klachten over bovenste luchtweg infectie, vervolgens was er bronchiolitis dat werd vastgesteld bij 52 (9.5%) van patiënten. Astma/Bronchiale hyperreactiviteit

(BHR) werd gediagnostiseerd bij 22 (4.0%) kinderen. Pneumonie werd vastgesteld bij 34 (6%) kinderen en in 27 (5%) gevallen is het zorgelement 'hoest' toegekend. Zie bijlage 1

2. Voorgeschreven inhalatie medicamenten

Bij 108 (31% van kinderen met respiratoire klachten) kinderen werd een puffer voorgeschreven. ICS waren voorgeschreven in 20% van de zieke kinderen. In 18% gevallen werd een combinatie van bronchodilatoren en ICS voorgeschreven. In 2% gevallen werd enkel ICS voorgeschreven en in 12% gevallen enkel bronchodilatatie.

3. Klinische symptomen volgens leeftijd

In Tabel 1 worden de gediagnostiseerde symptomen volgens de leeftijd van de patiënten geordend.

Tabel 1. Vastgestelde symptomen volgens leeftijd (titels woorden splitsen)

Leef tijd	Aan tal	Whee zing	Dyspnoe	Crepita ties	Hoest	Rhonchi	Nacht sympt	Opstart door pediater	Vroeger puffer gebruik
0	62	6	2	1	18	5	2	8	2
1	87	16	7	4	46	14	5	9	8
2	92	14	6	7	60	22	11	6	18
3	117	6	6	10	57	12	8	4	22
4	86	4	2	8	38	10	5	6	18
5	105	5	2	5	35	10	3	6	30
totaal	549	51	25	35	254	73	34	39	98

Volgens onze data komt wheezing meer voor in de groep van één en twee jarigen, bij 30 van 51 kinderen met wheezing. Dyspnoe is gelijkmatig verdeeld met wat meer gevallen tussen één en drie jaar. Crepitaties werden bij alle leeftijden vastgesteld met wat meer gevallen bij twee, drie en vier jarigen. Hoest is een heel frequent voorkomend symptoom, 254 gevallen, ongeveer de helft bij twee en drie jarigen. Rhonchi hebben we 73 keer waargenomen met hoogst aantal bij twee jarigen. Ook nachtelijke symptomen werden bij tweejarigen (11 van 34 keer) het meest gezien. Pediaters starten bij elke leeftijd met inhalatietherapie, volgens onze data was het iets

vaker bij de jongste patiënten. Puffer gebruik in het verleden is gerapporteerd bij 98 kinderen.

4. Leeftijdsverdeling van inhalatietherapie

In Tabel 2 wordt het puffergebruik in leeftijdsgroepen gerangschikt.

Tabel 2. Voorgeschreven inhalatie medicamenten.

leeftijd	puffer	Ventolin	Atrovent	ICS
0	9	9	7	5
1	27	22	17	18
2	26	21	17	14
3	17	14	3	13
4	13	10	7	11
5	16	15	4	7
totaal	108	91	55	68

In de categorie ‘puffer’ staan de patiënten bij wie gelijk welk inhalatie medicament werd voorgeschreven. Uiteraard werden bij sommige kinderen meerdere puffers voorgeschreven, hierdoor is de som van de verschillende puffers niet gelijk aan het totaal in ‘puffer’ categorie. Als we meer gedetailleerd naar het puffergebruik kijken, zien we dat de combinatie van bronchodilatatoren van Salbutamol en Ipratropium met grotere prevalentie bij één (25%) en twee jarigen (23%) werd voorgeschreven. ICS werden ook het meest voorgeschreven bij éénjarigen (26%) en we zien een dalende trend in het voorschrijven van ICS naarmate de leeftijd toeneemt (10%). In totaal werd Salbutamol 91 keer toegediend, Ipratropium 55 en ICS 68 keer.

5. Relatie symptoom – puffergebruik

In bijlage 5 en 7 worden de resultaten van bronchodilatatie resp. ICS weergegeven. Het verband tussen de klinische criteria en het voorschrijven van inhalatoren werd met de univariate methode vastgesteld.

Eerst worden de resultaten voor de kernsymptomen behandeld.

a. Wheezing

In 51 gevallen werd het kernsymptoom wheezing vastgesteld.

Bronchodilatatie werd in 90% van de gevallen voorgeschreven, een significant criterium (OR = 74.1, 95% CI 28.2 – 194.4) Dit betekend dat er 74 keer meer kans is om een BD te krijgen..

ICS werd bij 76% van wheezende kinderen voorgeschreven. Dit symptoom heeft dus significante invloed op het voorschrijven van ICS (OR = 13.9, 95%, CI 7.3 – 26.4), 13.9 keer meer kans op ICS.

b. Dyspnoe

Wat betreft het tweede kernsymptoom, dyspnoe, hebben we in 25 van de gevallen kortademigheid waargenomen.

Bronchodilaterende medicatie werd voorgeschreven bij 64% kinderen. Dit maakt van dyspnoe ook een significant criterium voor het voorschrijven van bronchodilatator (OR = 9.1, 95% CI 4 – 21.5).

Bij 40% van kinderen met dyspnoe werd ICS voorgeschreven. Dit wijst ook op een significante relatie tussen het voorschrijven van ICS en het symptoom dyspnoe (OR = 5.3, 95% CI 2.3 – 12.4).

c. Hoest

Het derde kernsymptoom, hoest, werd bij 254 gevallen vastgesteld.

Bij 32% kinderen werd een bronchodilatator gegeven, wat hoest significant maakt voor voorschrijven van een bronchodilatator (OR = 6.4, 95% CI 3.8 – 10.8).

Bij 22% van deze werd ICS voorgeschreven (OR = 7.5, 95% CI 3.8 – 14.6). Dit maakt het tot een significant criterium voor het voorschrijven van ICS.

Andere criteria:

a. Ronchi

Ronchi werd bij 73 kinderen gediagnosticeerd.

Bronchodilatatie werd in 64% van de gevallen voorgeschreven en is een significant criterium voor het voorschrijven van BD (OR = 14.1, 95% CI 8 – 24.7).

ICS werd in 42% gevallen voorgeschreven, ook een significant criterium voor ICS (OR = 7.5, 95% CI 3.8 – 14.6).

b. Crepitaties

Crepitaties werden bij 35 kinderen waargenomen.

Bronchodilatatie is in 40% van de gevallen voorgeschreven en significant (OR = 3.2, 95% CI 1.6 – 6.7).

ICS is in 20% gegeven en niet significant (OR = 1.8, 95% CI 0.7 – 4.4). Dit betekent dat er geen hogere kans is op het krijgen van ICS behandeling.

c. Verminderd ademgeruis

Verminderd ademgeruis werd enkel in 6 gevallen waargenomen. Bronchodilatatie werd gegeven in 33% gevallen.

ICS ook bij 33% kinderen.

De aantallen zijn echter te klein om significante resultaten te bekomen.

d. Verlengd expirium

Verlengd expirium werd nooit vastgesteld.

e. Nachtelijke symptomen

Nachtelijke symptomen werden gezien bij 34 kinderen.

In 38% gevallen werd bronchodilatatie gegeven, significante symptoom (OR = 3, 95% CI 1.4 – 6.2).

Bij 29% kinderen werd ICS gegeven, significant symptoom (OR = 3.3, 95% CI 1.4 – 7.2).

f. Koorts

Koorts werd waargenomen bij 207 kinderen.

In 25% gevallen werd bronchodilatatie gegeven, significante symptoom (OR = 2, 95% CI 1.3 – 3.1).

Bij 16% werd ICS gegeven, niet significant, geen hogere kans op ICS (OR = 1.67, 95% CI 0.9 – 2.7).

g. Intercostale intrekkingen

Intercostale intrekkingen waren vastgesteld bij 6 kinderen.

In 66% gevallen werd bronchodilatatie gegeven.

In 33% werd ICS gegeven.

De aantallen zijn echter te klein om significante resultaten te bekomen.

Bijkomende informatie uit medische voorgeschiedenis.

1. Opstart door pediater

Een voorgeschiedenis van voorschrijven van een inhalatiemedicatie door een pediater werd gezien bij 39 kinderen.

Het voorschrift voor bronchodilatatie werd gegeven in 69% gevallen, significant (OR = 13.2, 95% CI 6.4 – 27.3).

ICS werd opgestart in 49 gevallen, significant (OR = 8.9, 95% CI 4.5 – 17.9).

2. Puffer gebruik

Puffer gebruik in het verleden is gezien bij 98 kinderen,

Bronchodilatatie werd voorgeschreven in 45% gevallen, significant OR = 5.6, 95% CI 3.5 – 9.1).

ICS werd gegeven in 34%, significant (OR = 6, 95% CI 3.5 – 10.4).

Statistische bewerking van de gegevens toonde aan dat de andere criteria geen significante impact op het voorschrijfgedrag van puffer therapie vertoonde.

6. Relatie puffergebruik – ICPC code

Als we het voorschrijfgedrag van bronchodilatoren en ICS aan de hand van ICPC codes bekijken, stellen wij vast dat puffertherapie eigenlijk voor elke luchtwegaandoening voorgeschreven wordt.

Bij diagnose van bronchiolitis dat 52 keer (9% van totale groep kinderen) vastgesteld werd, werd er in 77% gevallen een bronchodilatator en in 28% gevallen ICS voorgeschreven. Merkwaardig is dat in 6% gevallen van bronchiolitis enkel ICS werd gegeven. Bij 52% kinderen werden beide groepen puffers gebruikt.

Bij astma/bronchiale hyperreactiviteit, die bij 22 (4% van totale groep) kindjes werd vastgesteld, werd in 68% gevallen een bronchodilatator samen met ICS gegeven. Bij iedere kindje werd er een bronchodilatator gegeven en in 32% gevallen werd er geen ICS behandeling opgestart.

Pneumonie werd in 34 (6.2%) gevallen gediagnosticeerd. Opvallend is dat bij 18% kinderen er een combinatie van bronchodilatator, ICS en antibiotica werd gegeven. Antibiotische behandeling werd bij elk kind met pneumonie opgestart. In 12% gevallen werd deze gecombineerd met een bronchodilatator.

Bij bovenste luchtweg infectie, die bij 188 (34.2%) kinderen voorkwam, werd enkel in 4% gevallen een combinatie van bronchodilatatie en ICS gegeven.

Bij diagnose van hoest, bij 27 (4.9%) kinderen vastgesteld, werd deze combinatietherapie aan 7% kinderen gegeven.

Deze gecombineerde puffer behandeling werd ook bij 1 kind ‘zonder ziekte’ en bij 1 kind met RSV gegeven.

7. Logistische regressie

Enkel de significante resultaten van de univariate analyse werden gebruikt als ingavemateriaal voor de multivariate analyses.

De resultaten van de logistische regressies staan in bijlage 7 – 11.

Voor het gebruik van **bronchodilatoren** blijken volgende criteria significant:

1. wheezing (OR = 59.9, 95% CI 17.9 – 199.6)
2. ronchi (OR = 10.3, 95% CI 4.8 – 22.1)
3. voorgeschiedenis van puffergebruik (OR = 5.3, 95% CI 2.6 – 11.0)
4. opstart door de pediater (OR = 4.8, 95% CI 1.8 – 12.9)
5. hoest (OR = 2.5, 95% CI 1.2 – 5.4)

Zowel Wald, forward selectie als achterwaartse eliminatie bevestigen deze resultaten.

Bij het voorschrijven van **ICS** blijken volgende criteria significant:

1. wheezing (OR = 5.3, 95% CI 2.3 – 12.0)
2. voorgeschiedenis van puffergebruik (OR = 4.3, 95% CI 2.2 – 8.5)
3. ronchi (OR = 4.2, 95% CI 2.6 – 8.3)
4. hoest (OR = 4.0, 95% CI 1.8 – 8.6)
5. opstart door de pediater (OR = 2.8, 95% CI 1.2 – 6.5)

Opnieuw bevestigen Wald, forward selectie en achterwaartse eliminatie deze resultaten.

Wij merken op dat deze criteria niet afwijkend zijn van die voor het voorschrijven van bronchodilatatie.

Discussie

Resultaten van ons retrospectief onderzoek leverde interessante en soms onverwachte bevindingen op.

1. Significante criteria voor het voorschrijven van BD en ICS

De vijf criteria die volgens de resultaten van onze multivariaat statistische analyse significante invloed hebben op het voorschrijven van BD en ICS zijn: wheezing, ronchi, hoest, voorgeschiedenis van inhalatietherapie en pediatervoorschrift in het verleden.

Wheezing, ronchi en hoest zijn klinische symptomen die door de arts op het moment van het onderzoek vastgesteld kunnen worden. Merkwaardig genoeg vinden wij *dyspnoe*, in de literatuur als kernsymptoom voor astma beschreven, niet terug in de resultaten. Ons inziens is dat dyspnoe niet routinematig kan vastgesteld worden tijdens de raadpleging. Het is eerder een symptoom dat de arts uit de anamnese kan verkrijgen.

Dit symptoom komt vooral voor tijdens periodes van verergering van de ziekte. Gezien luchtwegaandoeningen vaak periodes van exacerbaties vertonen tijdens de nacht en consultaties bij de arts vooral overdag plaatsvinden, wordt het minder vaak door de arts vastgesteld. De arts baseert zich immers op de gegevens van de heteroanamnese, gezien de leeftijd van deze jonge patiëntengroep nog geen gedetailleerde anamnese bij de patiënt zelf toelaat. Hierdoor besluiten wij dat dyspnoe wat onderschat is in onze data en hierdoor buiten de significante criteria valt.

Nog twee criteria, *voorgeschiedenis van inhalatie therapie en het voorschrijven van de pediatier* in het verleden, leveren de huisarts informatie over de medische voorgeschiedenis van de patiënt. In de besliskunde van de huisarts zijn beide criteria belangrijk. Ons inziens is dat deze criteria het terugkerend patroon van de luchtwegaandoeningen weergeven. Astma heeft een recidiverend patroon en als de huisarts merkt dat er vroeger al inhalatiemedicatie werd opgestart is een reden te meer om de diagnose in de richting van astma te gaan stellen. Bij de tweedelijnsarts, de pediatier, komen meer gevorderde gevallen aan het licht en de feedback daarover heeft natuurlijk een belangrijke invloed op het toekomstige voorschrijfgedrag van de huisarts.

2. Identieke criteria voor het voorschrijven van BD en ICS

Volgens onze bevindingen bij WGC Botermarkt zijn de criteria voor het voorschrijven van beide klassen inhalatiemedicatie, BD en ICS, identiek.

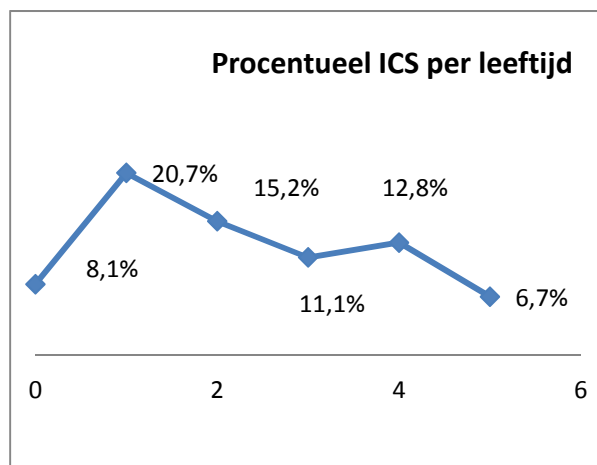
We hebben geen directe verklaring hiervoor. Vermoedelijk worden BD en ICS vaak associatief vaak samen voorgeschreven omdat de criteria worden vermengd.

Nochtans hebben deze twee klassen medicamenten een zeer verschillend werkingsmechanisme. Bronchodilatoren worden bij diverse ademmoelijkheden gegeven. Deze klasse medicatie wordt gebruikt 'indien nodig'. De nadelige effecten bij sporadisch gebruik zijn gering.

Volgens de literatuur moeten ICS enkel bij vermoeden van astma voorgeschreven worden.

3. Dalend gebruik van ICS met stijgende leeftijd.

We merken op dat onze statistische data een dalende trend in het aantal ICS voorschriften bij kinderen vanaf één tot vijf jaar vertoont. Het grootste procentuele aantal in ICS voorschriften werd gevonden bij één en twee jarigen.



Een mogelijke verklaring zou kunnen liggen in de fragiliteit van deze jonge patiënten.

Bovendien hebben kinderen op deze leeftijd nog te weinig krachten om de aandoeningen zonder medicatie te weerstaan.

Anderzijds is het ook mogelijk dat de klinische presentatie van de longaandoeningen in deze leeftijdsgroep nog heel aspecifiek is, wat de diagnosestelling bemoeilijkt.

Een andere verklaring is mogelijks dat huisartsen de diagnose van astma bij jonge kinderen niet willen missen en starten daarom een proeftherapie met ICS op om de effecten van deze behandeling te kunnen beoordelen.

Een afnemend aantal voorschriften van ICS met stijgende leeftijd kan worden uitgelegd door de mogelijkheid van betere diagnosestelling.

4. ICS voorschrijfgedrag

In ons onderzoek werd ICS bij meerdere diagnoses voorgeschreven. Dit wordt weergegeven in de bijlagen 2, 3 en 4. Opvallend is dat het grootste aantal voorschriften voor ICS voorkomen bij diagnose bronchiolitis. Dit voorschrift gedrag beantwoordt niet aan de richtlijnen omtrent ICS en we hadden dermate doorgedreven gebruik aanvankelijk niet verwacht. Daartegenover staat dat bij niet astmatische ziektebeelden de behandeling beperkt in tijd is en meestal beperkt is tot één enkele kuur. Een ander oneigenlijk gebruik vermoeden wij onder de vorm van proeftherapie bij moeilijke diagnosestelling. Bovendien blijkt de pragmatische aanpak van de huisarts de patiënt en niet de ziekte te behandelen. De huisarts start soms ook een behandeling met ICS op en geeft daarbij aan de ouders een duidelijke uitleg over de voorbijgaande aard van de aandoening.

5. Vergelijking van onze bevindingen met de literatuur.

Hieronder volgen de conclusies uit de literatuur. Onze studie kwam tot gelijkaardige bevindingen.

Zuidgeest et al (18) studie toont een hogere variantie in diagnose en het voorschrijven van inhalatiemedicatie aan kinderen jonger dan 6 jaar, in vergelijking met oudere kinderen. Ook volgens deze studie is het een direct gevolg van de diagnostische complexiteit bij jonge kinderen met astmatische symptomen. Deze multilevel-populatie gebaseerde studie werd uitgevoerd met behulp van de Tweede Nederlandse Nationale Enquête van de Huisartspraktijk (DNSGP-2) en bestond uit 46371 kinderen in de leeftijd van 1 tot 17jaar. Gedurende het jaar van de studie ontvingen 7,3% van alle kinderen (n = 3374) astmamedicatie.

Het voorschrijven van astmamedicatie nam af met stijgende leeftijd van het kind, wat overeen komt met de resultaten van onze studie.

Bij kinderen jonger dan 6 jaar, was er astmamedicatie bij 9.9% van de kinderen (95% BI, 3.5% - 5.2%); in de oudere leeftijdsgroep bij 5,8% (95% CI, 2.4% -13.4%).

Bij één tot twee jarigen werd SABA bij 8% en ICS bij 5.9% van de kinderen gegeven. 7% van de kinderen met de leeftijd van drie tot en met vijf jaar kregen zowel een SABA als een ICS behandeling. Astmamedicatie werd gegeven bij verschillende klachten en diagnoses.

Kinderen met de diagnose acute bronchitis / bronchiolitis hadden veel meer kans op astma medicatie (OR = 9.04, 95% CI, 7,57-10,8), net als kinderen die kortademigheid (OR = 20.7, 95% CI, 14.3-29.9), piepende ademhaling (OR = 51.5, 95% CI, 24.7-107), of hoesten (OR = 6.51, 95% CI, 5.68-7.47) vertoonden.

Zuidgeest et al vonden dat een diagnose van astma en typische astmatische klachten, zoals piepen, sterk geassocieerd werden met het voorschrijven van astmamedicatie. Hun gegevens toonden echter dat astmamedicatie werd gebruikt om niet alleen astma te behandelen, maar ook om andere respiratoire aandoeningen zoals acute bronchitis en acute bovenste luchtweginfecties te behandelen.

Onze bevindingen stemmen overeen met deze conclusies.

Uijen et al (6) beoordeelden in hun studie ook de voorschrijfpatronen van astmamedicatie bij kinderen. Gegevens over 2993 kinderen met diagnose van astma, kinderen die tenminste één recept voor astmamedicatie ontvingen werden geanalyseerd. Kinderen werden opgedeeld in twee groepen: een jongere leeftijdsgroep (0-5 jaar) en een oudere leeftijdsgroep (6-17 jaar). Het gemiddeld aantal voorschriften in de oudere leeftijdsgroep (3.1 per kind) was hoger dan dat in de jongere leeftijdsgroep (2.7 per kind). Deze relatief grote hoeveelheid voorschriften in de oudere leeftijdsgroep werd verklaard door het hoger aandeel van de bevestigde astma diagnoses.

Éénmalige voorschriften voor BD (72%) werden vaker voorgeschreven dan voor ICS (54%).

Bij kinderen van nul tot vijf jaar waren er minder BD (47% versus 57%, respectievelijk $p < 0,001$) maar meer ICS (56% versus 48%, respectievelijk $p < 0,001$) ten opzichte van de oudere leeftijdsgroep.

Jongere kinderen (0-5 jaar) kregen minder vaak een 'BD alleen' therapie voor continu gebruik dan oudere kinderen (jongens 1,9% versus 5,1%, $P < 0.001$; meisjes 3,2% versus 6,9%, $p < 0,001$). Voor continue 'ICS alleen' recepten werden er geen verschillen gevonden. (6)

Deze studie toont dus het voorbijgaande karakter van het voorschrijven van inhalatiemedicatie bij kinderen aan.

In de studie van *Schokker et al* (19) werden de gegevens over voorschriften van astmamedicatie voor kinderen onder 10 jaar uit een huisartspraktijknetwerk in het noordoosten van Nederland verzameld. De databank had totale populatie van ongeveer 43.000 patiënten.

Er was een sterke tendens om vroeg met astmamedicatie starten. De kans dat een eerste recept werd gegeven aan zuigelingen tijdens het eerste levensjaar was 29% en deze steeg tot meer dan 50% bij kinderen onder 3 jaar.

Astma was niet de enige diagnostische indicatie. Bij aanvang van de behandeling werden andere indicaties zoals hoesten en luchtweginfecties of symptomen vaak genoteerd.

Wanneer de behandeling met deze geneesmiddelen gedurende langere tijd werd aangehouden, was astma de belangrijkste indicatie. Het staken van de therapie na het eerste recept werd in alle leeftijdsgroepen met hoge waarschijnlijkheid teruggevonden.

Het percentage van kinderen met slechts 1 voorschrift was ongeveer 40% voor kinderen tot 1 jaar, maar daalde tot minder dan 30% voor kinderen van ouder dan 2 jaar.

Het percentage kinderen dat nog astmamedicatievoorschriften na de leeftijd van 6 jaar ontving was veel hoger bij kinderen die startten met de behandeling op de leeftijd van twee of drie jaar dan bij kinderen die hun eerste recept hadden op de leeftijd van ≤ 1 jaar (35-40% resp. 10-15%).

De voorgeschreven astmamedicatie is ook een voorspeller voor de voortzetting van de therapie. De waarschijnlijkheid om langer door te gaan met de therapie lag hoger bij kinderen die zowel BD als ICS toegediend kregen dan bij die die enkel BD kregen.

Deze studie toont ook aan dat het voorschrijven van astmamedicatie voor kinderen in de eerste lijn vaak voorkomt en vaak vergezeld is van andere indicaties dan astma. Bovendien is de voortzetting van deze voorschriften na de kleuterschool laag.

Deze studies tonen aan dat het voorschrijven van astmamedicatie bij kinderen in de eerste lijn gangbaar is.

Dit betekent echter niet noodzakelijkerwijs een definitieve diagnose van astma. Deze resultaten bevestigen de diagnostische problemen van huisartsen bij het omgaan van astma bij kinderen.

Kinderen met symptomen die wijzen op astma ontgroeien vaak hun ziekte.

Slechts een minderheid van de kinderen blijft de astmamedicatie na 6 jaar voortzetten, een factor die persistent diagnose van astma aangeeft.

6. Sterkte en zwakte van onze studie

De sterkte van onze studie is een groot aantal kinderen en een relatief lange periode van de opvolging, namelijk 549 ingeschreven kinderen gedurende twee jaar, wat toelaat statistisch significante conclusies te trekken.

De consultaties zijn afgenomen geworden door 15 huisartsen van verschillende leeftijd en met verschillende klinische ervaring wat objectiviteit van het verkregen onderzoeksmateriaal vergroot.

Deze objectiviteit wordt nog versterkt omdat de gegevens direct uit het elektronisch medisch dossier bekomen zijn. De volledigheid van de gegevens is nog verder gestaafd door het feit dat patiënten op huisarts niveau enkel behandeld worden door de artsen van WGC.

Minpunt van ons onderzoek is de afwezigheid van gegevens over familiale antecedenten, het voorkomen van luchtwegproblemen, astma en atopische aandoeningen bij eerstegraads familieleden.

Een ander minpunt is de afwezigheid van de gegevens over de atopie van de onderzochte kinderen.

Tijdens de data verzameling werd het duidelijk dat niet alle artsen alle data even systematisch en uitvoerig inbrengen zoals optimaal vereist zou zijn voor ons onderzoek.

Conclusie

De bevindingen van onze studie sluiten aan bij die van de literatuur.

De diagnosestelling van astma is in deze leeftijdscategorie dermate complex waardoor zelfs niet steeds alle kerncriteria van de ziekte teruggevonden worden.

Ook daardoor is een ruim voorschrijven van ICS aan kinderen door huisartsen gebruikelijk maar wordt tevens gedreven door een pragmatische aanpak om de patiënt te behandelen.

Verdere verdieping van dit soort onderzoek zou erin bestaan de periode van het onderzoek verder uit te breiden om de evolutie van data van elke individuele patiënt in kaart te kunnen brengen omdat uit de resultaten een sterk uitgesproken leeftijdsprofiel blijkt.

De resultaten van deze studie zullen teruggekoppeld worden aan de huisartsen van WGC Botermarkt met doel het voorschrijfgedrag gunstig bij te stellen.

Referenties

1. de Vries TW, van den Berg PB, Duiverman EJ, de Jong-van den Berg LT. Effect of a minimal pharmacy intervention on improvement of adherence to asthma guidelines Arch Dis Child. 2010 Apr;95(4):302-4..
2. Levy ML, Thomas M, Small I, Pearce L, Pinnock H, Stephenson P. Summary of the 2008 BTS/SIGN British Guideline on the management of asthma Prim Care Respir J. 2009 Jan;18
3. Schokker S, Kooi EM, de Vries TW, Brand PL, Mulder PG, Duiverman EJ, van der Molen T. Inhaled corticosteroids for recurrent respiratory symptoms in preschool children in general practice: randomized controlled trial. Pulm Pharmacol Ther. 2008;21(1):88-97
4. Kueth M, Vaessen-Verberne AA, Bindels PJ, van Aalderen WM. Children with asthma on inhaled corticosteroids managed in general practice or by hospital paediatricians: is there a difference? Prim Care Respir J. 2010 Mar;19(1):62-7
5. Kueth M, Vaessen-Verberne A, Mulder P, Bindels P, van Aalderen W. Paediatric asthma outpatient care by asthma nurse, paediatrician or general practitioner: randomised controlled trial with two-year follow-up. Prim Care Respir J. 2011 Mar;20(1):84-91.
6. Uijen JH, van der Wouden JC, Schellevis FG, Willemsen SP, van Suijlekom-Smit LW, Bindels PJ. Asthma prescription patterns for children: can GPs do better? Eur J Gen Pract. 2011 Jun;17(2):109-15.
7. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF Jr, Becker A, Zar HJ, Sly PD, Soto-Quiroz M, Wong G, Bateman ED; Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. Global Initiative for Asthma. Pediatr Pulmonol. 2011 Jan;46(1):1-17.
8. NHG Standaard "Astma bij kinderen" 2014
9. Bisgaard H. Efficacy of steroid treatments in the asthmatic preschool child. Allergy. 2002;57 Suppl 74:32-41
10. Kamps AW, Brouwer AF, Roorda RJ, Brand PL. Treatment of asthma in children: revised international guidelines not suitable for use in the Netherlands. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008 May 17;152(20):1151-5.
11. W. Bakker en J.H. Dijkman Rhonchi en crepitaties: nomenclatuur en interpretatie Ned Tijdschr Geneeskd. 1990;134:477-80
12. C.A.F. Jansveld, W. Bakker, M.C.P. Braat Rapport van de commissie Nomenclatuur Longgeluiden Ned Tijdschr Geneeskd. 1991;135:2380-3

13. Trønnes H, Wilcox AJ, Lie RT, Markestad T, Moster D. The association of preterm birth with severe asthma and atopic dermatitis: a national cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013 Dec;24(8):782-7.
14. SPSS 15.0 Brief Guide 2006
15. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. Sixth edition. 2006
16. Moore D, McCabe G *Introduction to the practice of statistics*. Fifth edition. 2004
17. Klok T, Kaptein AA, Duiverman E, Oldenhof FS, Brand PL. General practitioners' prescribing behaviour as a determinant of poor persistence with inhaled corticosteroids in children with respiratory symptoms: mixed methods study. *BMJ Open.* 2013 Apr 3;3(4).
18. Zuidgeest MG, van Dijk L, Spreeuwenberg P, Smit HA, Brunekreef B, Arets HG, Bracke M, Leufkens HG. What drives prescribing of asthma medication to children? A multilevel population-based study. *Ann Fam Med.* 2009 Jan-Feb;7(1):32-40.
19. Schokker S, Groenhof F, van der Veen WJ, van der Molen T. Prescribing of asthma medication in primary care for children aged under 10. *Prim Care Respir J.* 2010 Mar;19(1):28-34.

Bijlagen

Bijlage 1. ICPC code diagnose

	Aantal kinderen	Percent %
Geen ziekte	205	37,3
RSV	15	2,7
Hoest	27	4,9
Streptokokken-angina	1	0,2
BLWI	188	34,2
Acute tonsillitis	4	0,7
Bronchiolitis	52	9,5
Pneumonie	34	6,2
BHR/Astma	22	4,0
Mucoviscidose	1	0,2
Totaal	549	100,0 %

Bijlage 2. ICPC codes van ICS gebruik

		ICS		Total
		nee	ja	
ICPC Code diagnose	Geen ziekte	204	1	205
	RSV	14	1	15
	Hoest	24	3	27
	Streptokokken-angina	1	0	1
	BLWI	177	11	188
	Acute tonsillitis	4	0	4
	Bronchiolitis	22	30	52
	Pneumonie	28	6	34
	Astma/BHR	7	15	22
	Mucoviscidose	0	1	1
Totaal		481	68	549

Bijlage 3. ICPC codes van BD gebruik

		Bronchodilatatoren		Total
		nee	ja	
ICPC Code	Geen ziekte	204	1	205
diagnose	RSV	14	1	15
	Hoest	22	5	27
	Streptokokken-angina	1	0	1
	BLWI	167	21	188
	Acute tonsillitis	4	0	4
	Bronchiolitis	12	40	52
	Pneumonie	24	10	34
	Astma/BHR	0	22	22
	Mucoviscidose	0	1	1
Totaal		448	101	549

Bijlage 4. ICPC codes van BD samen met ICS gebruik

		ICS + BD		Total
		nee	ja	
ICPC Code	Geen ziekte	204	1	205
diagnose	RSV	14	1	15
	Hoest	25	2	27
	Streptokokken-angina	1	0	1
	BLWI	180	8	188
	Acute tonsillitis	4	0	4
	Bronchiolitis	25	27	52
	Pneumonie	28	6	34
	BHR	7	15	22
	Mucoviscidose	0	1	1
Totaal		488	61	549

Bijlage 5. Univariate analyse van de criteria voor ICS. Significante P – waarden staan in vetjes gedrukt. Dit voor alle volgende tabellen.

Criterium	P-waarde <0.05	Exp (B) Odds ratio	CI
Wheezing	<0.001	13.9	7.3 - 26.4
Rhonchi	<0.001	7.5	3.8 - 14.6
Dyspnoe	<0.001	5.3	2.3 - 12.4
Hoest	<0.001	7.5	3.8 – 14.6
Crepitaties	0.16	1.8	0.7 – 4.4
Verm adh	0.14	3.6	0.6 – 20
Pediater	<0.001	8.9	4.5 – 17.9
Puffer vroeger	<0.001	6	3.5 – 10.4
Nacht symptomen	0.003	3.3	1.4 – 7.2
Koorts	0.051	1.67	0.99 – 2.7
Tirage	0.142	3.6	0.64 – 20

Bijlage 6. Univariante analyse van de criteria voor BD

Criterium	P-waarde <0.05	Exp (B) Odds ratio	CI
Wheezing	<0.001	74.1	28.2 – 194.4
Rhonchi	<0.001	14.1	8 - 24.7
Dyspnoe	<0.001	9.1	4 – 21.5
Hoest	<0.001	6.4	3.8 – 10.8
Crepitaties	<0.001	3.2	1.6 – 6.7
Verm adh	0.355	2.2	0.4 – 12.4
Pediater	<0.001	13.2	6.4 – 27.3
Puffer vroeger	<0.001	5.6	3.5 – 9.1
Nacht symptomen	0.003	3	1.4 – 6.2
Koorts	0.002	2	1.3 - 3.1
Tirage	0.011	9.1	1.6 – 50.9

Bijlage 7. Logistische regressie ICS. Wald

Variables in the Equation ICS							
	B	S.E.	Wald	Sig.	Odds ratio	95% C.I. for EXP(B)	
						Lower	Upper
hoest	1,382	,391	12,469	,000	3,982	1,849	8,573
dyspnoe	,237	,575	,169	,681	1,267	,411	3,908
ronchi	1,441	,344	17,569	,000	4,223	2,153	8,283
wheezing	1,674	,413	16,443	,000	5,333	2,375	11,978
Nachtelijke symptomen	,478	,469	1,039	,308	1,613	,643	4,047
MVG puffergebruik	1,453	,348	17,383	,000	4,274	2,159	8,460
Opstart door pediater	1,012	,436	5,399	,020	2,751	1,172	6,461

Bijlage 8. Logistische regressie ICS. Forward Stepwise Wald

Forward Wald ICS								
		B	S.E.	Wald	Sig.	Odds ratio	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a	wheezing	2,635	,326	65,256	,000	13,939	7,356	26,415
	Constant	-2,438	,165	218,655	,000	,087		
Step 2 ^b	wheezing	2,672	,355	56,678	,000	14,470	7,217	29,012
	MVG puffergebruik	1,836	,312	34,614	,000	6,272	3,402	11,562
	Constant	-2,978	,219	184,549	,000	,051		
Step 3 ^c	ronchi	1,539	,342	20,257	,000	4,659	2,384	9,105
	wheezing	2,301	,377	37,337	,000	9,981	4,772	20,878
	MVG puffergebruik	1,681	,324	26,958	,000	5,371	2,848	10,132
	Constant	-3,210	,238	182,547	,000	,040		
Step 4 ^d	hoest	1,446	,384	14,205	,000	4,246	2,002	9,005
	ronchi	1,381	,342	16,331	,000	3,977	2,036	7,770
	wheezing	1,924	,375	26,337	,000	6,846	3,284	14,272
	MVG puffergebruik	1,664	,329	25,540	,000	5,279	2,769	10,065
	Constant	-4,066	,379	115,156	,000	,017		
Step 5 ^e	hoest	1,400	,387	13,097	,000	4,057	1,900	8,662
	ronchi	1,475	,343	18,517	,000	4,372	2,233	8,559
	wheezing	1,735	,383	20,569	,000	5,669	2,678	11,999
	MVG puffergebruik	1,429	,347	16,971	,000	4,175	2,115	8,239
	Opstartdoorpediater	1,067	,432	6,104	,013	2,908	1,247	6,781
	Constant	-4,108	,385	113,896	,000	,016		

Bijlage 9. Logistische regressie ICS. Backward Stepwise Wald

Backward Wald ICS							
	B	S.E.	Wald	Sig.	Odds ratio	95% C.I. for EXP(B)	
						Lower	Upper
Step 1 ^a hoest	1,382	,391	12,469	,000	3,982	1,849	8,573
dyspnoe	,237	,575	,169	,681	1,267	,411	3,908
ronchi	1,441	,344	17,569	,000	4,223	2,153	8,283
wheezing	1,674	,413	16,443	,000	5,333	2,375	11,978
nachtelijkesymptomen	,478	,469	1,039	,308	1,613	,643	4,047
MVG puffergebruik	1,453	,348	17,383	,000	4,274	2,159	8,460
Opstartdoorpediater	1,012	,436	5,399	,020	2,751	1,172	6,461
Constant	-4,149	,391	112,474	,000	,016		
Step 2 ^a hoest	1,378	,390	12,461	,000	3,967	1,846	8,526
ronchi	1,448	,343	17,811	,000	4,254	2,171	8,332
wheezing	1,739	,382	20,713	,000	5,689	2,691	12,028
nachtelijkesymptomen	,486	,470	1,068	,301	1,625	,647	4,083
MVG puffergebruik	1,456	,348	17,482	,000	4,288	2,167	8,485
Opstartdoorpediater	1,008	,436	5,349	,021	2,740	1,166	6,436
Constant	-4,143	,390	112,550	,000	,016		
Step 3 ^a hoest	1,400	,387	13,097	,000	4,057	1,900	8,662
ronchi	1,475	,343	18,517	,000	4,372	2,233	8,559
wheezing	1,735	,383	20,569	,000	5,669	2,678	11,999
MVG puffergebruik	1,429	,347	16,971	,000	4,175	2,115	8,239
Opstartdoorpediater	1,067	,432	6,104	,013	2,908	1,247	6,781
Constant	-4,108	,385	113,896	,000	,016		

Bijlage 10. Logistische regressie BD. Wald

Variables in the Equation **Bronchodilatatie**

	B	S.E.	Wald	Sig.	Odds ratio	95% C.I. for EXP(B)	
						Lower	Upper
Step 1 ^a koortsgt38°	,445	,356	1,561	,211	1,560	,776	3,135
dyspnoe	,904	,732	1,524	,217	2,469	,588	10,366
hoest	,934	,382	5,975	,015	2,546	1,203	5,385
crepitaties	-,871	,578	2,268	,132	,419	,135	1,300
ronchi	2,330	,390	35,599	,000	10,274	4,779	22,084
wheezing	4,092	,614	44,355	,000	59,866	17,955	199,611
nachtelijkesymptomen	-,048	,551	,008	,930	,953	,324	2,807
Tirage	-1,038	1,372	,572	,450	,354	,024	5,218
MVG puffergebruik	1,676	,372	20,274	,000	5,342	2,576	11,077
Opstartdoorpediater	1,561	,508	9,428	,002	4,761	1,758	12,893
Constant	-3,934	,372	111,688	,000	,020		

Bijlage 11. Logistische regressie BD. Forward Stepwise Wald

Forward Wald Bronchodilatatie							
	B	S.E.	Wald	Sig.	Odds ratio	95% C.I. for EXP(B)	
						Lower	Upper
Step 1 ^a wheezing	4,305	,492	76,542	,000	74,102	28,245	194,410
Constant	-2,086	,143	212,943	,000	,124		
Step 2 ^b ronchi	2,559	,333	58,982	,000	12,925	6,727	24,836
wheezing	4,225	,516	66,917	,000	68,358	24,842	188,102
Constant	-2,611	,186	196,800	,000	,073		
Step 3 ^c ronchi	2,526	,367	47,421	,000	12,500	6,091	25,653
wheezing	4,541	,544	69,768	,000	93,749	32,303	272,074
MVG puffergebruik	2,006	,339	35,096	,000	7,436	3,829	14,441
Constant	-3,185	,246	168,169	,000	,041		
Step 4 ^d ronchi	2,533	,368	47,495	,000	12,588	6,125	25,870
wheezing	4,290	,553	60,151	,000	72,979	24,680	215,802
MVG puffergebruik	1,694	,360	22,144	,000	5,442	2,687	11,021
Opstartdoorpediater	1,576	,487	10,468	,001	4,834	1,861	12,556
Constant	-3,261	,252	167,304	,000	,038		
Step 5 ^e hoest	,961	,360	7,121	,008	2,614	1,291	5,296
ronchi	2,310	,370	38,972	,000	10,078	4,879	20,815
wheezing	3,878	,558	48,339	,000	48,325	16,196	144,192
MVG puffergebruik	1,643	,365	20,294	,000	5,172	2,530	10,571
Opstartdoorpediater	1,475	,496	8,857	,003	4,373	1,655	11,554
Constant	-3,735	,337	122,956	,000	,024		

Bijlage 13. Logistische regressie BD. Backward Stepwise Wald

Backward Wald Bronchodilatatie								
		B	S.E.	Wald	Sig.	Odds ratio	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a	koortsgt38°	,445	,356	1,561	,211	1,560	,776	3,135
	dyspnoe	,904	,732	1,524	,217	2,469	,588	10,366
	hoest	,934	,382	5,975	,015	2,546	1,203	5,385
	crepitaties	-,871	,578	2,268	,132	,419	,135	1,300
	ronchi	2,330	,390	35,599	,000	10,274	4,779	22,084
	wheezing	4,092	,614	44,355	,000	59,866	17,955	199,611
	nachtelijkesymptomen	-,048	,551	,008	,930	,953	,324	2,807
	tirage	-1,038	1,372	,572	,450	,354	,024	5,218
	MVG puffergebruik	1,676	,372	20,274	,000	5,342	2,576	11,077
	Opstartdoorpediater	1,561	,508	9,428	,002	4,761	1,758	12,893
	Constant	-3,934	,372	111,688	,000	,020		
Step 2 ^a	koortsgt38°	,444	,356	1,557	,212	1,559	,776	3,132
	dyspnoe	,900	,732	1,509	,219	2,459	,585	10,330
	hoest	,932	,381	5,978	,014	2,539	1,203	5,359
	crepitaties	-,870	,578	2,268	,132	,419	,135	1,300
	ronchi	2,324	,386	36,342	,000	10,219	4,800	21,757
	wheezing	4,091	,614	44,378	,000	59,776	17,941	199,161
	tirage	-1,025	1,365	,564	,453	,359	,025	5,208
	MVG puffergebruik	1,678	,371	20,424	,000	5,353	2,586	11,080
	Opstartdoorpediater	1,555	,504	9,508	,002	4,736	1,762	12,727
	Constant	-3,935	,372	111,840	,000	,020		
Step 3 ^a	koortsgt38°	,441	,355	1,546	,214	1,555	,775	3,117
	dyspnoe	,751	,715	1,101	,294	2,118	,521	8,608
	hoest	,924	,379	5,939	,015	2,520	1,198	5,300
	crepitaties	-,863	,576	2,249	,134	,422	,137	1,303
	ronchi	2,299	,384	35,891	,000	9,961	4,696	21,131
	wheezing	4,048	,609	44,152	,000	57,266	17,353	188,982
	MVG puffergebruik	1,687	,370	20,819	,000	5,402	2,617	11,148
	Opstartdoorpediater	1,522	,503	9,144	,002	4,582	1,708	12,289
	Constant	-3,922	,370	112,506	,000	,020		
&Step 4 ^a	koortsgt38°	,441	,354	1,554	,213	1,554	,777	3,108
	hoest	,913	,379	5,796	,016	2,492	1,185	5,243
	crepitaties	-,818	,567	2,083	,149	,441	,145	1,340
	ronchi	2,316	,383	36,575	,000	10,131	4,783	21,456
	wheezing	4,177	,604	47,834	,000	65,180	19,953	212,919
	MVG puffergebruik	1,663	,367	20,501	,000	5,275	2,568	10,836

Step 5 ^a	Opstartdoorpediater	1,546	,504	9,421	,002	4,691	1,748	12,585
	Constant	-3,889	,365	113,352	,000	,020		
	hoest	1,030	,365	7,961	,005	2,801	1,370	5,728
	crepitaties	-,735	,561	1,718	,190	,479	,160	1,439
	ronchi	2,392	,379	39,842	,000	10,939	5,204	22,993
	wheezing	4,050	,588	47,405	,000	57,406	18,124	181,834
	MVG puffergebruik	1,684	,366	21,180	,000	5,389	2,630	11,043
Step 6 ^a	Opstartdoorpediater	1,473	,498	8,750	,003	4,363	1,644	11,581
	Constant	-3,757	,340	121,818	,000	,023		
	hoest	,961	,360	7,121	,008	2,614	1,291	5,296
	ronchi	2,310	,370	38,972	,000	10,078	4,879	20,815
	wheezing	3,878	,558	48,339	,000	48,325	16,196	144,192
	MVG puffergebruik	1,643	,365	20,294	,000	5,172	2,530	10,571
	Opstartdoorpediater	1,475	,496	8,857	,003	4,373	1,655	11,554
	Constant	-3,735	,337	122,956	,000	,024		