

Nederlands Tijdschrift
voor Allergie, Astma en
Klinische Immunologie

JAARGANG 20 | NUMMER 3
AUGUSTUS 2020

clinic

Hooggebergtebehandeling voor kinderen met eczeem en/of astma

K. Fietsen, S. Pasmans

Tot een vijfde deel van patiënten met zelfgerapporteerde bètalactamallergie heeft een niet-allergische bijwerking

M. van Maaren, N. Koot, N. de Jong, P. van Daele, R.G. van Wijk

Behandeling op maat voor kinderen met ernstig astma

S. Vijverberg, N. Rutjes

Overgevoeligheidsreactie op NSAID's - protocol voor de toepassing van classificatie, diagnostiek en behandeling

S. Spindler, H. de Groot

Het alfa-galsyndroom: allergische reactie op zoogdieren vlees, secundair aan een tekenbeet

A.M.A. Berends, L.B. Bungener, J.N.G. Oude Elberink

Bronnen en betekenis van neutrofielheterogeniteit

E. van Grinsven

De ziektelast van neurosarcoïdose en dunnevezelneuropathiegeassocieerde symptomen

M. Voortman

3

Hooggebergtebehandeling voor kinderen met eczeem en/of astma

Alpine climate treatment for children with atopic dermatitis and/or asthma

dr. K.B. Fieten¹, prof. dr. S.G.M.A. Pasmans²

SAMENVATTING

Al decennia lang wordt in Europa hooggebergtebehandeling toegepast voor de behandeling van patiënten met atopische aandoeningen zoals constitutioneel eczeem en/of astma. De duur van een dergelijke behandeling kan oplopen van 3 weken tot meer dan 3 maanden. Ook de inhoud van de behandeling verschilt per kliniek, wat het lastig maakt om bestaande data te vergelijken. De effectiviteit van hooggebergtebehandelingen is voornamelijk door middel van observationele studies onderzocht. Vrijwel alle gepubliceerde observationele studies lieten een klinische verbetering zien direct na de hooggebergtebehandeling. Studies met een follow-up periode in het studiedesign suggereren blijvende effecten tot 12 maanden na de hooggebergtebehandeling. Een aantal gerandomiseerde studies die zijn uitgevoerd met een langere follow-up periode en lieten positieve resultaten na een hooggebergtebehandeling zien. De DAVOS-studie vergelijkt hooggebergtebehandeling in Zwitserland met poliklinische behandeling in Nederland bij kinderen met moeilijk behandelbaar eczeem (CE) en maakt gebruik van het nieuwe behandelprogramma PIM (Persoonlijk Integraal Multidisciplinair, zie *BOX 1*) in beide stu-

die-armen. Direct na de hooggebergtebehandeling en tot het eerste follow-up moment na 6 weken was significant meer verbetering zichtbaar in de hooggebergtegroep op het gebied van ziekte-activiteit, gezondheidsspecifieke kwaliteit van leven en andere klinische secundaire uitkomstmaten. Deze bevindingen komen overeen met de resultaten van eerder gepubliceerde observationele studies. Het meest opvallende verschil tussen de twee groepen was de significante daling in eosinofielen in de interventiegroep. Na 6 maanden follow-up waren echter geen significante verschillen meer zichtbaar tussen de hooggebergtegroep en de controlegroep. Het gebruikte behandelprogramma PIM is effectief voor de meeste (77%) kinderen met moeilijk behandelbaar CE van 8 tot 18 jaar. Het is echter nog steeds onduidelijk of een bepaalde factor doorslaggevend is voor het geobserveerde effect van hooggebergtebehandeling en welke dat dan is. Gerandomiseerde studies die de positie van hooggebergtebehandeling in het huidige behandelaanbod verder kunnen onderbouwen, mede gebaseerd op kosten effectiviteit op de lange termijn, zijn wenselijk.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2020;20:84-90)

¹epidemioloog, onderzoeker, Medizincampus Davos, Davos, Zwitserland, ²(kinder)dermatoloog/immunoloog, afdeling Dermatologie, Kinderhaven/Sophia Kinderziekenhuis, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentie graag richten aan: prof. dr. S.G.M.A. Pasmans, (kinder)dermatoloog/immunoloog, afdeling Dermatologie, Kinderhaven/Sophia Kinderziekenhuis, Erasmus MC, Wytemaweg 80, 3015 CN, Rotterdam, tel.: 010 703 45 80, e-mailadres: s.pasmans@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: de DAVOS-studie is financieel mede mogelijk gemaakt door de EACD, Vereniging Nederland Davos, Nederlands Astmacentrum Davos.

Trefwoorden: astma, eczeem, hooggebergtebehandeling, multidisciplinair.

Keywords: alpine climate treatment, asthma, atopic dermatitis, multidisciplinary.

Dankwoord: aan de DAVOS-studie hebben de volgende mensen meegewerkt: Jos Beutler, Carla Buijnzeel-Koomen, Cornelis van der Ent, Lillian Figeo, Erik Hulzebos, Els van Hoffen, Yolanda Meijer, Minke van Mierlo, Harmieke van Os-Medendorp, Florine Raymakers, Lucia Rijssenbeek-Nouwens, Renske Schappin, Frank Schuren, Carolien van Stam, Joan Totté, Monica Uniken Venema, Maartje Vandewall, Joan Winkelhof en Wieneke Zijlstra.

ONTVANGEN 16 MAART 2019, GEACCEPTTEERD 2 JULI 2019.

SUMMARY

In Europe, alpine climate treatment has been used for decades to treat patients with atopic diseases such as atopic dermatitis and/or asthma. Specialized clinics exist in which patients are treated for a period that can range from 3 weeks to more than 3 months. The treatment program varies between clinics, which makes it difficult to compare the existing data. The effectiveness of alpine climate treatment has mostly been investigated with observational studies. Most observational studies show clinical improvement immediately after the alpine climate treatment. Studies that were designed with a follow-up period, suggest clinical effects that last up to 12 months. A few randomized studies have been conducted with a follow-up period and these also showed positive results. The DAVOS trial compares alpine climate treatment in Switzerland with outpatient treatment in the Netherlands, using the newly developed treatment program PIM (Personalized Integrative Multidisciplinary) in both study arms. There was

significantly more improvement in the alpine treatment group regarding disease activity, health-related quality of life and other clinical secondary outcome measures, immediately after alpine climate treatment, until the first follow-up assessment after 6 weeks. The significant reduction in blood eosinophils in the alpine climate treatment group was the most striking finding in this regard. These findings are in line with previous observational studies. However, after 6 months follow-up there were no significant differences between the intervention and control group. The treatment program PIM that was used, was effective for most (77%) children with difficult to treat AD aged 8 to 18 years. However, it is not yet clear whether a certain factor is responsible for the observed effectiveness of alpine climate treatment and which factor this would be. Randomized studies with a long term follow-up that support the position of alpine climate treatment among other available treatment options, combined with cost-effectiveness analyses, are needed.

INLEIDING

WAT IS HOOGGEBERGTEBEHANDELING?

Al decennia lang wordt in Europa hooggebergtebehandeling toegepast om patiënten met atopische aandoeningen zoals constitutioneel eczeem en/of astma te behandelen. Het doel van hooggebergtebehandeling is het verkrijgen van optimale controle over de te behandelen aandoening. Verschillende gespecialiseerde klinieken in Zwitserland, Duitsland, Italië maar ook in Frankrijk, Rusland en Oekraïne bieden hooggebergtebehandeling aan. Het is een multidisciplinaire behandeling die in Europa voornamelijk in het alpenklimaat gegeven wordt. De definitie van een hooggebergte is een gebergte met een gemiddelde topografische hoogte vanaf 1.500 meter. De duur van de behandeling kan oplopen van 3 weken tot meer dan 3 maanden. Het behandelteam bestaat uit 1 of meerdere medisch specialisten (dermatoloog, longarts en/of allergoloog), een psycholoog, gespecialiseerd verpleegkundige, fysiotherapeut, en een diëtist. Daarnaast worden er in sommige klinieken aanvullende paramedische disciplines ingezet of gebruik gemaakt van overige alternatieve behandelmogelijkheden zoals balneotherapie, speleo therapie of het gebruik van waterdamp.

HET EFFECT VAN

HOOGGEBERGTEBEHANDELING

Verschillende observationele studies hebben het effect van

hooggebergtebehandeling onderzocht. Deze studies zijn recent beschreven in 3 verschillende reviews: 1. een systematische review voor eczeem, 2. een systematische review zonder eczeem en 3. een meta-analyse voor astma.¹⁻³ Verschillende observationele en cohortstudies onderzochten het effect van hooggebergtebehandeling op eczeem. De grootste studie betreft een cohort van 31.480 patiënten, met zowel volwassenen als kinderen die in de periode van 1961 tot 1995 zijn behandeld in een kliniek in Davos, Zwitserland. De meeste bestaande data is geleverd door 3 verschillende alpenklinieken. Deze klinieken hebben data verzameld van patiënten die tijdens een bepaalde periode in de kliniek opgenomen waren. Dit leidt tot selectiebias omdat er geen universele criteria zijn waarin staat beschreven welke patiënten voor hooggebergtebehandeling in aanmerking komen. Samengevat leidt hooggebergtebehandeling tot klinische verbetering in 96% van patiënten en een vermindering in het gebruik van topicale corticosteroiden in 80% van patiënten, zowel volwassenen als kinderen. In de gepubliceerde studies werd echter erg globaal gerapporteerd over de inhoud van de behandeling, zonder details over de aard van de klinische of farmacologische behandeling en de kenmerken van de behandelde patiënten waren ook niet duidelijk beschreven. Daardoor is het onduidelijk of vooral patiënten met ernstig eczeem of juist ook met mild eczeem in het hooggebergte werden behandeld. Dit maakt het lastig om de resultaten te inter-

BOX 1. DAVOS-STUDIE

De DAVOS-studie is de eerste gerandomiseerde, pragmatische studie voor kinderen tussen de 8 en 18 jaar met moeilijk behandelbaar eczeem. De studie vergelijkt een gepersonaliseerde, integrale, multidisciplinaire behandeling gedurende 6 weken in het hooggebergte in Zwitserland met een poliklinische behandeling in een expertisecentrum in Nederland. Tussen 14 september 2010 en 30 september 2014 zijn 88 kinderen gestart met de studie, 84 kinderen hebben geloot (41 voor de hooggebergte groep, 43 voor de controle groep), 77 kinderen hebben de 6-weekse behandelperiode afgemaakt (38/41 [93%] van de hooggebergtegroep, 39/43 [91%] van de controlegroep) en 74 hebben de 6 maanden follow-up afgemaakt (38/41 [93%] hooggebergte, 36/43 [84%] controle). De primaire uitkomsten van de studie waren ziekteactiviteit, kwaliteit van leven en catastroferende gedachten na 6 maanden follow-up. Overige meetmomenten waren direct en 6 weken na de behandelperiode. Na 6 maanden waren er geen significante verschillen tussen de groepen. Het gemiddeld verschil in ziekte-activiteit was -3,4 (95%-BI: -8,5 tot 1,7), kwaliteit van leven -0,3 (95%-BI: -2,0 tot 1,4), en catastroferende gedachten -0,7 (95%-BI: -1,4 tot -0,0). Respectievelijk direct na en 6 weken na hooggebergtebehandeling werden significant betere uitkomsten bij de hooggebergtebehandeling waargenomen; het verschil tussen de groepen op ziekte-activiteit gemeten met de SAEASI: -10,1 (95%-BI: -14,5 tot -5,8) versus -8,4 (95%-BI: -12,2 tot -4,6) en kwaliteit van leven gemeten met de CDLQI -1,9 (95%-BI: -3,3 tot -0,5) versus -1,5 (95%-BI: -2,8 tot -0,3).

preteren. Inmiddels is een gerandomiseerde studie uitgevoerd (zie Box 1) waarbij kinderen met moeilijk behandelbaar eczeem werden gerandomiseerd naar hooggebergtebehandeling of poliklinische behandeling in een expertisecentrum in Nederland. Moeilijk behandelbaar eczeem is gedefinieerd als: gebruik van tenminste een klasse 3 dermatocorticosteroïde waarbij afbouwen niet lukt, gebruik of een geschiedenis van gebruik van systemische immunosuppressieve therapie, herhaalde behandeling met klasse 3 dermatocorticosteroiden of systemische immunosuppressieve therapie, een grote invloed van het eczeem op de kwaliteit van leven van het kind of de ouders, onvoldoende reageren op de reguliere behandeling voor eczeem volgens de huidige richtlijn. Deze studie laat zien dat 6 weken hooggebergtebehandeling tot een significante verbetering in ziekte-activiteit (SAEASI) en kwaliteit van leven (CDLQI) leidt, vergeleken met behandeling in Nederland.⁴ Daarnaast was een significante daling zichtbaar in eosinofielen in de interventiegroep, een stijging in T-cellen en een verandering in de Th1/Th2-ratio direct na hooggebergtebehandeling.⁵ In astmastudies is aangetoond dat een lagere blootstelling aan allergenen tot minder perifere eosinofielen leidt. Daarnaast werd een significant verschil in FeNO gevonden van gemiddeld -14.1 ppb (95%-BI: -24.3 tot 3.9) direct na de hooggebergtebehandeling. De stijging in de verschillende subsets van T-cellen zou verklaard kunnen worden door de geobserveerde klinische verbetering van de huid die ertoe leidt dat de T-geheugencellen van de huidlaesies naar het perifere bloed gaan. Tijdens hooggebergtebehandeling vermindert de chronische ontsteking en de Th1-respons, maar er blijft

sprake van een Th2-georiënteerde immuunrespons. Dit zou ook de inflammatie verklaren na thuiskomst in Nederland, waarbij weer sprake is van een hogere allergeenblootstelling. In de subgroep van kinderen met astma zijn nog enkele andere astmagerelateerde uitkomstmaten geanalyseerd. Na 6 maanden was geen verschil zichtbaar tussen de groepen op het gebied van astmacontrole (gemeten met de 'Asthma Control Questionnaire', ACQ), astmagerelateerde kwaliteit van leven (gemeten met de 'Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire', PAQLQ), spirometrie of FeNO. Het merendeel van de kinderen in de DAVOS-studie had milde astma. Hooggebergtebehandeling wordt bij astma, naast de bekende plekken in Europa, ook veelvuldig toegepast in het Russische taalgebied. De resultaten van deze studies zijn vaak buiten beschouwing gelaten in de Engelstalige wetenschappelijke literatuur. Een recente meta-analyse includeerde deze studies wel met de éénsecondewaarde ('forced expiratory volume in 1 second', FEV1) als belangrijkste uitkomstmaat.² De conclusie van deze meta-analyse was dat hooggebergtebehandeling leidt tot een significante verbetering in FEV1, zowel bij volwassenen als kinderen. Data van 907 studiedeelnemers, in de leeftijd van 4-58 jaar, lieten een gepoolde gestandaardiseerde gemiddelde verbetering (SMD) in FEV1 zien van 0,53 liter (95%-BI: 0,43-0,62). Dit verschil was groter bij volwassenen (SMD: 0,75; 95%-BI: 0,63-0,88) dan bij kinderen (SMD: 0,24; 95%-BI: 0,09-0,38). De onderzoekers observeerden een trend waarbij recentere publicaties kleinere effecten lieten zien, maar de richting van het effect was overal gelijk. Kwalitatief goede studies nodig met een gerandomiseerde studieopzet zijn echter nodig om valide

BOX 2. PIM

PIM is een in Nederland ontwikkeld behandelprogramma met een persoonlijke, integrale, multidisciplinaire aanpak (PIM). PIM betreft zowel het kind als de ouders actief bij het behandelproces en combineert behandeldoelen die door het kind zijn opgesteld met een systematische multidisciplinaire aanpak door de betrokken professionals, op het gebied van eczeem, maar ook andere comorbiditeiten (atopisch, kindergeneeskundig en psychosociaal) en algemeen welbevinden. De assessment wordt systematisch uitgevoerd en er zijn geen mogelijkheden om bepaalde onderdelen van het programma over te slaan. PIM neemt ook andere factoren mee die de gewenste ziektecontrole kunnen beïnvloeden, zoals onvoldoende behandeling, onbehandelde comorbiditeiten of ingewikkelde thuissituaties. Het is belangrijk om aandacht aan deze factoren te besteden omdat ze de te behalen ziektecontrole direct beïnvloeden. Deze aanpak onderscheidt PIM van andere multidisciplinaire behandelprogramma's. Tijdens PIM werken de verschillende zorgprofessionals tegelijkertijd aan de behandeldoelen, ieder met zijn eigen behandelstrategieën. De behandelstrategie die het beste bij het kind of de gezinssituatie past, wordt gekozen. Omdat PIM een persoonlijke aanpak kent die gebaseerd is op de specifieke problemen die het kind ervaart, is het ook geschikt voor oudere kinderen/adolescenten.

aanbevelingen omtrent de effectiviteit van hooggebergtebehandeling te kunnen doen.

HOE LANG HOUDT HET EFFECT AAN?

Het langetermijneffect van hooggebergtebehandeling is vooral belangrijk omdat hooggebergtebehandeling een tijdelijke behandeling is en de patiënt terug in zijn eigen omgeving zijn aandoening optimaal onder controle wil houden. Daarnaast is het ook voor de kosteneffectiviteit van hooggebergte van belang dat de effecten over langere tijd meetbaar zijn. Om de effecten van de hooggebergtebehandeling vast te kunnen houden op de lange termijn is blijvende gedragsverandering en een actieve overgangs- of nazorgperiode essentieel. Het effect van de omgeving zelf kan alleen plaatsvinden als de patiënt in de betreffende omgeving aanwezig is. De verwachting dat een relatief geïsoleerde interventie zoals hooggebergtebehandeling een substantiële impact kan hebben op de lange termijn van een chronische aandoening lijkt niet realistisch, omdat meerdere factoren een rol spelen bij een chronische aandoening. Tijdens de follow-upperiode van de DAVOS-studie met kinderen met moeilijk behandelbaar eczeem werd het effect van de behandeling in de interventiegroep langzaam minder, terwijl deze bij de controlegroep relatief stabiel bleef. In de enige andere gerandomiseerde studie waarbij kinderen met eczeem uit Noorwegen naar de Canarische eilanden gaan voor een aantal weken, was hetzelfde patroon zichtbaar tijdens de follow-up.⁶ Ook in deze studie werd tijdens de 3 maanden follow-up het effect langzaam minder. Dit suggereert dat het moeilijk is om een langetermijneffect vast te houden na een behandeling in een ander klimaat. In de overige observationele studies met een follow-upperiode, variërend van een aan-

tal weken tot en met 12 maanden, was een relatief hoge drop-out. Dit geeft risico op bias. De trend voor de langetermijnresultaten is echter positief. De DAVOS-studie had een relatief lage drop-out en liet na 6 maanden geen verschillen meer zien tussen de hooggebergtegroep en de controlegroep, maar vergeleken met baseline hebben beide groepen een significante verbetering weten te bereiken op het gebied van ziektecontrole en kwaliteit van leven. De meest waarschijnlijke reden hiervoor is het ontwikkelde behandelprogramma PIM (Persoonlijk Integraal Multidisciplinair, zie Box 2), waarbij elementen op het gebied van het optimaliseren van de behandeling, therapietrouw, zelfmanagement, voorlichting, acceptatie van en omgaan met de aandoening zijn gecombineerd. Al deze kinderen hadden aanvankelijk moeilijk behandelbaar eczeem met de standaardbehandelingen volgens de richtlijn. Verdere studies zijn nodig door andere onderzoeksgroepen om dit resultaat te bevestigen en het liefst met PIM in vergelijking met standaardbehandeling om deze hypothese nader te onderzoeken. Voor de kinderen die hooggebergtebehandeling hebben gekregen, vindt een grote verandering plaats als ze weer naar huis gaan. Zij moeten de vaardigheden die ze in de kliniek hebben geleerd zelf in hun thuissituatie toepassen, terwijl de kinderen in de controlegroep deze vaardigheden in de thuissituatie hebben aangeleerd tijdens de PIM-behandeling. Dit maakt het voor hen makkelijker de vaardigheden vast te houden. Het is mogelijk dat meer begeleiding in de overgang naar de thuissituatie het makkelijker zou maken voor de interventiegroep om het effect langere tijd vast te houden. Het is ook mogelijk dat langdurige controle met andere factoren te maken heeft. In het DAVOS-studiecohort had 77% van de kinderen (n=56) na 6 maanden een lage ziekte-activiteit en een

hoge kwaliteit van leven.⁷ De belangrijkste voorspeller hiervoor was ziekte-acceptatie door de moeder, terwijl meisjes met psychosomatische klachten en een moeder met angst voor het gebruik van hormoonzalven minder kans hadden op dit behandelresultaat. Op de korte termijn lukte het de meeste kinderen wel om volgens dezelfde definitie acceptabele ziektecontrole te hebben. Hieruit blijkt dat het wel mogelijk is voor deze kinderen om te verbeteren maar dat wellicht de follow-upperiode anders kan worden vormgegeven. Daarnaast is het zo dat als de moeder een belangrijke rol speelt, er mogelijk een beter resultaat kan worden verkregen als tijdens de interventie en follow-upperiode meer aandacht aan de moeder wordt besteed. De kinderen kregen nauwelijks support vanuit het behandelteam tijdens de overgangperiode om weer te wennen aan de thuissituatie. Daarnaast is het ook mogelijk dat de kinderen die op de lange termijn niet voldoende verbeteren een ernstiger fenotype hebben. Er zijn weinig studies die naar de langetermijneffecten van hooggebergtebehandeling op astma hebben gekeken. Een recente observationele cohortstudie bij volwassenen met astma laat een significante vermindering zien van exacerbaties (34%) en ziekenhuisopnames (36%) in het jaar na hooggebergtebehandeling, vergeleken met het jaar voor hooggebergtebehandeling.⁸ Ook is er 12 maanden na hooggebergtebehandeling nog een significante verbetering in astmacontrole. De ACQ-score was bij opname mediaan 3,0 (interkwartielafstand [IQR]: 1,37), bij ontslag 1,0 (IQR: 1,5) en 12 maanden na ontslag 2,3 (IQR: 2,0). De astma-gerelateerde kwaliteit van leven was bij opname mediaan 4,0 (IQR: 1,22), bij ontslag 6,0 (IQR: 1,1) en 12 maanden na ontslag 5,0 (IQR: 1,6).⁸ Er zijn echter nog geen langetermijnresultaten bekend van gerandomiseerde studies met een controlegroep. De resultaten van de REFRAST-studie (Netherlands Studie Register NL 5044), waar hooggebergtebehandeling voor astma met longrevalidatie in Nederland wordt vergeleken, zijn nog niet gepubliceerd.

HOE WERKT HOOGGEBERGTEBEHANDELING? HYPO-ALLERGENE OMGEVING

Hooggebergtebehandeling is een multidisciplinaire therapie die verschillende behandelingen met elkaar combineert. Kenmerkend voor hooggebergtebehandeling is de alpenomgeving waar de behandeling wordt uitgevoerd. Lange tijd werd gedacht dat de goede behandelresultaten van hooggebergtebehandeling voornamelijk aan de allergenvrije omgeving lagen. Vooral het ontbreken van huisstofmijt zou een belangrijke factor zijn. Er zijn verschillende placebogecontroleerde studies gedaan met hulpmidde-

len die de blootstelling aan huisstofmijt reduceren. Deze laten wel een significante verminderde blootstelling aan het voornaamste huisstofmijtallergeen Der p 1 zien, maar geen overduidelijke klinische verbetering (zowel voor eczeem als voor astma).⁹ Ook zijn de studies die afwezigheid van huisstofmijt op hoogte aantonen relatief oud. Nieuwere studies laten relevante concentraties huisstofmijt zien tot een hoogte van 2.800 meter.¹⁰ Ook in Duitse en Oostenrijkse alpenregio's is onlangs aangetoond dat er geen significante afname is van huisstofmijtallergenen bij toename in hoogte, daarnaast werden klinisch relevante concentraties allergeen aangetoond op locaties boven de 1.500 m.¹¹ Overige inhalatie-allergenen zoals berken of graspollen komen gedurende kortere tijd en in lagere concentraties voor. Recente studies suggereren dat de allergeniciteit van pollen beïnvloed kan worden door vervuiling en klimaatverandering, maar het is nog onduidelijk hoe de allergeniciteit van pollen moet worden bepaald.¹² Het zou kunnen dat de verminderde allergeenblootstelling vooral relevant is voor gesensibiliseerde patiënten, maar subgroepanalyses tonen aan dat er geen verschillen zijn in effectiviteit van hooggebergtebehandeling voor gesensibiliseerde patiënten vergeleken met niet-gesensibiliseerde patiënten.^{4,13-15} Dit suggereert dat de verminderde allergeenblootstelling niet de belangrijkste factor kan zijn.

LUCHTVERVUILING

Recente data suggereert dat luchtvervuiling een negatief effect kan hebben op eczeem.^{16,17} Luchtvervuiling is een bekende prikkel bij astma en blootstelling aan luchtvervuiling heeft nadelige effecten op longfunctie, luchtweginflammatie en astmasymptomen. In het alpenhooggebergte is veel minder PM10 en andere verkeersgerelateerde vervuiling. Het is echter nog niet helemaal duidelijk hoe de verschillende luchtvervuilende stoffen precies op eczeem of astma inwerken.

VITAMINE D

De alpenomgeving wordt gekenmerkt door een verhoogde aanwezigheid van UV-straling. Als de huid wordt blootgesteld aan het UVB-deel van UV-straling, bijvoorbeeld door blootstelling aan zonlicht, wordt vitamine D gesynthetiseerd. Vitamine D is een immuunmodulator en vitamine D-deficiëntie zou een rol kunnen spelen in de ontwikkeling van allergische aandoeningen.¹⁸ Een aantoonbare stijging in vitamine D-niveaus na hooggebergtebehandeling is echter nog niet aangetoond. Daarnaast kan blootstelling aan UV-straling een direct anti-inflammatoir effect op de huid hebben, zoals bij het gebruik van lichttherapie. De feitelijke blootstelling aan UVB kan worden beïnvloed

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Hooggebergtebehandeling is een effectieve behandeling voor patiënten met ernstig en moeilijk behandelbaar eczeem en/of astma.
- 2 Hoewel de effecten op de lange termijn afvlakken, blijft een significante verbetering in ziektecontrole en kwaliteit van leven aanwezig, vergeleken met baseline, voor zowel eczeem als astma.
- 3 De multidisciplinaire behandelaanpak tijdens hooggebergtebehandeling is gebaseerd op PIM.
- 4 PIM is een persoonlijke, integrale multidisciplinaire behandelaanpak waarin het optimaliseren van de behandeling voor alle atopische aandoeningen die het kind heeft, therapietrouw, zelfmanagement, voorlichting, acceptatie van en omgaan met de aandoening zijn gecombineerd. PIM wordt in het KinderHaven-Sophia Kinderziekenhuis-Erasmus MC aangeboden aan kinderen met moeilijk behandelbaar eczeem.
- 5 Hooggebergtebehandeling voor Nederlandse patiënten met ernstig en moeilijk behandelbaar astma vanaf 16 jaar wordt momenteel alleen aangeboden in het Nederlands Astmacentrum Davos in Davos, Zwitserland. Deze klinische longrevalidatie wordt vergoed vanuit de basisverzekering.
- 6 Hooggebergtebehandeling voor eczeem wordt momenteel niet vergoed vanuit de basisverzekering.

door de tijd die buiten wordt doorgebracht, het seizoen, de gebruikte kleding, en het gebruik van zonnebrandcrème.

KLINISCHE SETTING

Tijdens de hooggebergtebehandeling is de patiënt klinisch opgenomen. Bij ernstig eczeem dat niet reageert op de standaard poliklinische behandeling, leidt een kortdurende klinische opname vaak tot klinische verbetering.^{19,20} De klinische setting van de hooggebergtekliniek biedt verschillende mogelijkheden om het zelfmanagement van de patiënt gedetailleerd in kaart te brengen, therapietrouw te optimaliseren, en er zijn verschillende behandelmogelijkheden. In de prikkelvrije omgeving ervaren patiënten vaak minder stress dan in de thuissituatie. Tijdens hooggebergtebehandeling wordt het behandelprogramma individueel samengesteld aan de hand van de behandeldoelen van de patiënt. Naast de medische behandeling zijn vaste onderdelen psychologische behandeling, fysiotherapie, sport en beweegtherapie. Daarnaast wordt er uitgebreide gezondheidsvoorlichting gegeven.

MULTIDISCIPLINAIRE BEHANDELING (PIM) BIJ ECZEEM EN ASTMA

Er zijn verschillende multidisciplinaire behandelprogramma's ontwikkeld voor patiënten die niet zoals verwacht reageren op de standaardbehandeling volgens de richtlijnen. Er zijn verschillende multidisciplinaire behandelprogramma's voor eczeem en longrevalidatieprogramma's voor astma. Centraal in deze programma's staan voorlichting, optimaliseren van de medische behandeling en psychoso-

ciale interventies gericht op het omgaan met de ziekte. Specifiek voor eczeem zijn het omgaan met jeuk, verstoorde slaap, (tijdrovende) behandelingen (therapietrouw) en overige psychosociale problemen. Er zijn speciale educatieprogramma's ontwikkeld voor de ouders van jonge kinderen en voor adolescenten en volwassenen.²¹⁻²³ Ook zijn meerdaagse poliklinische behandelprogramma's ontwikkeld.²⁴ Deelname aan deze meerdaagse programma's leidt meestal tot klinische verbetering.^{25,26} Zowel voor volwassenen als voor kinderen zijn deze programma's effectief. Er blijft echter een groep patiënten die ook hier niet voldoende mee geholpen is. Voor deze patiënten is in Nederland het behandelprogramma PIM ontwikkeld.⁷ PIM is een persoonlijk, integraal, multidisciplinair behandelprogramma van 6 weken dat volledig gericht is op de doelen van de patiënt. Vooral de intensieve afstemming binnen het multidisciplinaire behandelteam onderscheidt PIM van andere behandelprogramma's. Het kan in het hooggebergte worden gegeven maar ook in een expertisecentrum in Nederland. Op dit moment is het KinderHaven-Sophia Kinderziekenhuis-Erasmus MC de enige plek waar PIM wordt aangeboden voor kinderen met atopische aandoeningen. Tijdens PIM staan de patiënt en de doelen van de patiënt centraal. Deze doelen liggen op het gebied van eczeem, maar hebben vaak ook met andere atopische aandoeningen of algemeen welbevinden te maken. De doelen worden aan het begin van het 6 weken lange PIM-programma opgesteld en in het multidisciplinaire team besproken. Tijdens het programma wordt door verschillende professionals tegelijkertijd aan de doelen gewerkt en wordt nagedacht hoe

de doelen aan het eind van het programma kunnen worden vastgehouden. Elementen die vaak terugkomen tijdens PIM zijn het optimaliseren van de behandeling van eczeem, asthma, rinitis en voedselallergie, en de combinatie hiervan, het omgaan met jeuk en verstoorde slaap, naar school gaan, de behandeling volhouden, en overige comorbiditeiten. De meeste kinderen en hun ouders waren erg gemotiveerd om met PIM mee te doen en de verwachtingen waren hooggespannen. De meeste families zagen het als een laatste redmiddel. Voor het merendeel van de patiënten (77%, n=57) bleek PIM effectief tot 6 maanden follow-up.⁷

CONCLUSIE

De effectiviteit van hooggebergtebehandeling is voornamelijk door middel van observationele studies onderzocht. Er zijn enkele gerandomiseerde studies gedaan met een langere follow-upperiode die positieve resultaten na hooggebergtebehandeling laten zien. De DAVOS-studie vergelijkt hooggebergtebehandeling met het PIM-behandelprogramma voor kinderen met moeilijk behandelbaar eczeem, met een follow-up van 6 maanden. Op de korte termijn is hooggebergtebehandeling superieur aan PIM, op de lange termijn is er geen verschil. De resultaten van een studie (Netherlands Studie Register NL 5044) waarin hooggebergtebehandeling voor volwassenen met ernstig astma met longrevalidatie in Nederland wordt vergeleken, wordt binnenkort gepubliceerd. Het was nog onduidelijk of een bepaalde factor doorslaggevend is voor het geobserveerde effect van hooggebergtebehandeling en welke dat dan is. Gerandomiseerde studies die de positie van hooggebergtebehandeling in het huidige behandelaanbod verder kunnen onderbouwen, mede gebaseerd op kosteneffectiviteit op de lange termijn, zijn wenselijk.

REFERENTIES

1. Fieten KB, et al. Alpine climate treatment of atopic dermatitis: a systematic review. *Allergy* 2015;70:12-25.
2. Vinnikov D, et al. High-altitude alpine therapy and lung function in asthma: systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res* 2016;2:00097-2015.
3. Massimo T, et al. Does climate therapy at moderate altitudes improve pulmonary function in asthma patients? A systematic review. *Sleep Breath* 2014;18:195-206.
4. Fieten KB, et al. Effectiveness of alpine climate treatment for children with difficult to treat atopic dermatitis: Results of a pragmatic randomized controlled studie (DAVOS-studie). *Clin Exp Allergy* 2018;48:186-95.
5. Heeringa JJ, et al. Treatment for moderate to severe atopic dermatitis at alpine and moderate maritime climates differentially affect helper T cells and memory B cells in children. *Clin Exp Allergy* 2018;48:679-90.
6. Byremo G, et al. Effect of climatic change in children with atopic eczema. *Allergy* 2006;61:1403-10.
7. Fieten KB, et al. Predictors of treatment success in children with difficult to treat atopic dermatitis using a personalized integrative multidisciplinary (PIM) treatment programme. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33:376-83.
8. Fieten KB, et al. Less exacerbations and sustained asthma control 12 months after high altitude climate treatment for severe asthma. *Allergy* 2019;74:628-30.
9. Arroyave WD, et al. Impermeable dust mite covers in the primary and tertiary prevention of allergic disease: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:237-48.
10. Valdivieso R, et al. Sensitization and exposure to house dust and storage mites in high-altitude areas of ecuador. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:532-8.
11. Grafetstatter C, et al. No Concentration Decrease of House Dust Mite Allergens With Rising Altitude in Alpine Regions. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:312-8.
12. Schiavoni G, et al. The dangerous liaison between pollens and pollution in respiratory allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:269-75.
13. Rijssenbeek-Nouwens LH, et al. High-altitude treatment in atopic and non-atopic patients with severe asthma. *Eur Respir J* 2012;40:1374-80.
14. Huss-Marp J, et al. Reduced exhaled nitric oxide values in children with asthma after inpatient rehabilitation at high altitude. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:471-2.
15. Petermann F, et al. Effects of allergen avoidance at high altitude on children with asthma or atopic dermatitis. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 2004;17:15-24.
16. Kim J, et al. Symptoms of atopic dermatitis are influenced by outdoor air pollution. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:495-8.e1.
17. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:993-9;discussion 1000.
18. Searing DA, et al. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:397-409.
19. Cathcart SD, et al. Inpatient management of atopic dermatitis. *Dermatologic therapy* 2011;24:249-55.
20. van der Schaft J, et al. Is There an Additional Value of Inpatient Treatment for Patients with Atopic Dermatitis? *Acta Derm Venereol* 2016;96:797-801.
21. Ricci G, et al. Three years of Italian experience of an educational program for parents of young children affected by atopic dermatitis: improving knowledge produces lower anxiety levels in parents of children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2009;26:1-5.
22. Staab D, et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled studie. *BMJ* 2006;332:933-8.
23. Stalder JF, et al. Therapeutic patient education in atopic dermatitis: worldwide experiences. *Pediatr. Dermatol* 2013;30:329-34.
24. Boguniewicz M, et al. A multidisciplinary approach to evaluation and treatment of atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:115-27.
25. Spielman SC, et al. A Review of Multidisciplinary Interventions in Atopic Dermatitis. *J Clin Med* 2015;4:1156-70.
26. LeBovidge JS, et al. Multidisciplinary interventions in the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:325-34.