

Vroege allergenexpositie en constitutioneel eczeem

Vraagstelling

Wat is de relatie tussen vroege allergenexpositie en de ontwikkeling van constitutioneel eczeem?

Betekenis voor huisarts en patiënt

Dit onderzoek laat zien dat er geen duidelijke relatie is tussen vroege allergenexpositie en het ontstaan van constitutioneel eczeem.¹ In de NHG-Standaard Constitutioneel eczeem staat dat huisstofwerende maatregelen weinig zinvol zijn.² Dit onderzoek bevestigt dat, sterker nog, het lijkt dat deze maatregelen juist méér eczeem kunnen veroorzaken.

Korte beschrijving

Inleiding De relatie tussen expositie aan inhalatieallergenen binnenshuis op jonge leeftijd en constitutioneel eczeem is onduidelijk. In eerder onderzoek vond men een lage prevalentie van eczeem bij tweejarige kinderen die blootstonden aan hoge concentraties huisstofmijt.

Onderzoeksopzet Het betreft een cohortonderzoek waarbij men 593 kinderen volgde vanaf hun geboorte tot hun achtste jaar.¹ Concentraties huisstof- en kattenallergenen werden gemeten in stofmonsters die de onderzoekers verzamelden in het huis van de kinderen acht weken na hun geboorte.

Patiëntpopulatie De onderzoekspopulatie bestond uit 593 kinderen (92,4% van de oorspronkelijk 641 geselecteerde kinderen). De kinderen werden jaarlijks bezocht

vanaf hun geboorte tot aan hun 8e jaar. In de 12 maanden die vooraf gingen aan het doktersbezoek verzamelden de onderzoekers details over de gezondheid van de kinderen met vragenlijsten die ze aan de ouders hadden uitgereikt. Informatie was beschikbaar van 593 kinderen (92,4%). Huidtesten werden verricht bij 552 (86,0%) en 548 (85,4%) kinderen bij respectievelijk een leeftijd van 5,5 en 8 jaar.

Primaire uitkomstmaten Allergeenconcentraties waren de primaire uitkomstmaat. De concentraties werden gemeten in monsters die de onderzoekers hadden genomen bij de kinderen thuis op een leeftijd van acht weken. Ze verdeelden de concentraties in vijf categorieën van gelijke grootte: categorie 1 de laagste, categorie 5 de hoogste expositie. Eczeem werd vastgesteld met vragen tijdens jaarlijkse visites volgens Engelse richtlijnen en zo mogelijk vond er ook een lichamelijk onderzoek plaats, waarbij men gebruikmaakte van een fotoprotocol. Ook zochten onderzoekersverpleegkundigen in alle beschikbare medische dossiers naar gedocumenteerde of mogelijke diagnose eczeem op de leeftijd van 3, 6 en 8 jaar. De onderzoekers gebruikten de definitie atopie als bij een allergeen minstens 1 diameter tenminste 2 mm groter was dan bij de controlemeting. Het risico op constitutioneel eczeem bepaalde men voor verschillende niveaus aan allergenexpositie bij de geboorte.

Resultaten Op de leeftijd van 8 jaar hadden 150 kinderen (25,3%) tenminste eenmaal voldaan aan de diagnostische criteria voor eczeem. Zichtbare afwijkingen in

elleboogplooien en knieholte legde men tenminste eenmaal vast bij 129 kinderen (28%). Men legde geen duidelijke oorzakelijke verbanden tussen vroege expositie aan huisstofmijt- of kattenallergenen, onafhankelijk van de gebruikte definitie van eczeem. Het risico op eczeem bleek (hoewel niet significant) toe te nemen bij de drie groepen met de laagste allergenexpositie (OR 1,37; 95%-BI 0,74-2,55 voor groep 3 vergeleken met groep 1), en lager te zijn bij de twee groepen met de hoogste expositie (OR 0,66; 95%-BI 0,34-1,29 en 0,71; 95%-BI 0,37-1,37).

Conclusie van de onderzoekers De resultaten van dit onderzoek laten zien dat er geen duidelijk verband kan worden aangetoond tussen expositie aan huisstofmijtallergenen op jonge leeftijd en het ontstaan van eczeem.

Er blijkt juist minder eczeem voor te komen bij meer expositie aan huisstofmijt. Interventies bedoeld om huisstofmijt te reduceren lijken paradoxaal genoeg de kans op eczeem juist te verhogen.

Bewijskracht Cohortonderzoek 2b.³

Yvonne Poot en Arie Knuistingh Neven

1 Harris JM, Williams HC, White C, Moffat S, Wills P, Newman Taylor AJ, et al. Early allergen exposure and atopic eczema. *Br J Dermatol* 2007;156:698-704.

2 Cleveringa JP, Dirven-Meijer PC, Hartveld-Faber G, Nonneman MMG, Weisscher P, Boukes FS. NHG-Standaard Constitutioneel eczeem. www.nhg.org.

3 www.info poems.com/levels.html

Proefschriften

Kinderen met astma

Siebrig Schokker en Elisabeth Kooi. *Preschool children with recurrent respiratory symptoms: diagnostic and therapeutic issues*. [Proefschrift]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 2007. 136 pagina's. ISBN 978-90-367-30-655.

Diagnostiek en behandeling bij kleine kin-

deren met recidiverend hoesten, piepen en benauwdheid in de huisartsenpraktijk zijn de twee thema's uit het proefschrift van Siebrig Schokker. Hoofdstuk 2 en 3 gaan over het ontwikkelen en toepassen van vragenlijsten voor diagnostiek en follow-up van de doelgroep. De follow-up vragenlijst (RESpiratory Preschool children Questionnaire (RESPQ)) bleek

wel goed te correleren met de dagelijkse symptoomscorelijst, maar niet met de longfunctie. Collega-promovenda Elisabeth Kooi behandelde het longfunctieonderzoek in deze dubbelpromotie.

Hoofdstuk 4 behelst een literatuuronderzoek, dat bij kinderen van 0-6 jaar een gunstig effect laat zien van inhalatiesteroiden (ICS) op frequentie en recidief

van symptomen en op de longfunctie. Hoofdstuk 5 gaat over een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek naar het effect van ICS bij kinderen van 1 tot 5 jaar, van wie de huisarts wist dat ze last hadden van recidiverend hoesten, piepen en/of kortademigheid.

Door het gebruik van subjectieve en objectieve parameters in dit onderzoek is de prestatie van Siebrig Schokker en Elisabeth Kooi uniek in zijn soort. In het slothoofdstuk waarschuwt Siebrig Schokker voor overbehandeling met ICS bij deze kleine kinderen met astmasymptomen en concludeert dat 'reliever medication' (salbutamol of ipratropiumbromide) eerder op zijn plaats is dan ICS. De RESPQ zou gebruikt kunnen worden bij de controle van de behandeling van kleine kinderen met luchtwegklachten.

Te weinig symptomen?

Door de ouders geregistreerde symptomen, aantal symptoomvrije dagen, gebruik van rescuemedicatie (salbutamol), longfunctie, en bijwerkingen verschilden niet tussen kinderen die zes maanden ICS of placebo gebruikten. Siebrig Schokker brengt in de beschouwing zelf al naar voren dat het uitblijven van effect van ICS te maken kan hebben met de geringe symptomenlast van de deelnemers. Maar dat komt – in tegenstelling tot wat de auteur suggereert – niet omdat het onderzoek 'general practice based' (versus hospital based) was, maar omdat de kinderen uit haar onderzoek wel heel weinig symptomen hadden. De deelnemertjes scoorden gemiddeld 2,74 op de symptoomscore die opliep van 0 (0 = geen klachten) tot 18 (18 = dag en nacht erg hoesten, erg benauwd, en erg piepen). Bij kinderen met een score van 2,74 is er weinig ruimte tot verbetering te verwachten, en de kans op het aantonen van effect in deze geselecteerde groep is gering.

Voor het bepalen van de groepsgrootte maakt Schokker gebruik van het onderzoek van Roorda et al. uit 2001.¹ Maar in dat onderzoek kwam nu juist naar voren dat een hoge frequentie en intensiteit van astmasymptomen het gunstig effect

van ICS voorspelt. De berekening van de groepsgrootte was erg optimistisch en dit verklaart ook het ontbreken van de te verwachten invloed van allergie op het effect van ICS in de betreffende subgroep (39 van de 92 kinderen had een positieve Phadiatop).

Schokker spreekt van een onderzoek in de 'real life primary care setting'. De kinderen werden gerekruteerd door 70 van de aanvankelijk 182 deelnemende huisartsen. Uit gegevens van het LINH blijkt dat 15% van de kinderen tussen 1 en 4 jaar jaarlijks 1 of meer prescripties voor astmamiddelen krijgt.² Dat betekent dat de 70 deelnemende huisartsen in de 1,5 jaar dat het onderzoek liep naar schatting een twintigtal kinderen van 1-5 jaar behandelden met astmamedicatie, voor kortere of langere tijd. Per huisarts werd ruim 1 kind ingesloten. Wat was het effect van de astmamedicatie die door de huisartsen aan de overige 19 kinderen werd voorgeschreven? De generaliseerbaarheid van de bevindingen wordt daarmee twijfelachtig.

Langdurig gebruik van ICS

De stelling dat de behandeling met ICS bij jonge kinderen met recidiverende luchtwegklachten in de huisartsenpraktijk niet is aangetoond, lijkt niet *bewezen*. Schokker stelt behandeling met ICS namelijk gelijk aan zes maanden continue behandeling. Het is wel een hele prestatie dat Schokker en haar team dit vrijwel alle negentig deelnemertjes en hun ouders heeft laten volhouden. Maar 'in real life' zie ik niet veel ouders die hun kleine kinderen gedurende zes maanden continue ICS laten gebruiken om luchtwegepisodes te voorkomen. Ik ken – ook uit de periode van vóór het onderzoek van Schokker – weinig huisartsen die dit zouden adviseren.

De waarde van het onderzoek van Schokker et al. is dat langdurig gebruik van ICS bij intermitterende astmasymptomen kritisch moet worden bekeken. Veel patiënten gebruiken hun ICS-medicatie op geleide van de symptomen, en mogelijk varen zij daar wel bij. Nieuwe behandelconcepten met ICS op geleide van de symptomen winnen terrein. De NEJM

opende onlangs een wereldwijde discussie over intermitterende behandeling van intermitterende astmasymptomen.³ Het is daarom jammer dat Schokker zich bij haar aanbeveling beperkt tot een vervolgonderzoek onder de kinderen uit haar onderzoek. Het onderzoek van Schokker zelf laat zien dat de diagnostiek van astma helaas – en, zoals ze laat zien nog steeds, onvermijdelijk – voor een niet onbelangrijk deel berust op het effect van proefmedicatie, luchtwegverwijders of ICS.

Zou toekomstig diagnostisch onderzoek zoals Schokker et al. zich voorstellen, zich niet meer moeten richten op proefmedicatie als onderdeel van het diagnostisch proces? De RESPQ met veertien items oogt mooi, maar is nog te groot voor klinisch gebruik bij de kleintjes met astma.

Ben Ponsioen

Literatuur

- 1 Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:540-6.
- 2 Jabaaij L. Het voorschrijven van geneesmiddelen voor astma en COPD. *Huisarts Wet* 2003;46:5-5.
- 3 Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Eng J Med* 2007;356:2040-52.

Antwoord

Het niet vinden van een positief effect van ICS in ons onderzoek kan te maken hebben met het includeren van kinderen met milde klachten. Door het insluiten van kinderen in de huisartsenpraktijk hebben wij waarschijnlijk meer kinderen met mildere klachten geïnccludeerd dan onderzoeken die zijn gedaan in ziekenhuispopulaties waar in het algemeen toch kinderen met ernstigere klachten worden behandeld. Wij zijn het echter niet eens met de suggestie dat kinderen in ons onderzoek zo weinig symptomen hadden dat de kans op het aantonen van een eventueel aanwezig effect te gering is. De resultaten gedurende de 6 maanden behandeling laten zien dat er in beide groepen gemiddeld een ver-

betering optreedt tot een gemiddelde score van respectievelijk 1,37 en 1,13 in de ICS en placebogroep. Deze resultaten geven aan dat er wel degelijk ruimte was voor verandering, maar deze verandering wordt zowel gezien in de met ICS als met placebo behandelde kinderen.

Groepsgrootte

Aangezien een vergelijkbaar onderzoek (qua setting en populatie) ontbrak, gingen wij bij de berekening van de groepsgrootte uit van beschikbare data van onderzoek bij jonge kinderen waarin het effect van behandeling met ICS gedurende 3 maanden is onderzocht. Bij de berekening van de groepsgrootte is uitgegaan van een 0,9 punts verbetering op de dagboekscore. Dit komt overeen met een 5% verbetering op de totale variatiebreedte van 18 punten. Bij de meeste vragenlijsten waarvan gegevens bekend zijn over het minimale klinisch relevante verschil bedraagt dit verschil ongeveer 4 tot 9% van de totale variatiebreedte. De gevonden verbeteringen in ons onderzoek liggen ruim boven deze 0,9 punten, namelijk 2,74 (95%-BI 2,34-3,15) op baseline naar 1,37 (0,95-1,78) en 1,13 (0,72-1,54) in respectievelijk de met ICS behandelde groep en de placebogroep. Het verschil in verbetering is echter slechts -0,11 (-0,56-0,35) in het voordeel van de ICS-groep. Het includeren van meer kinderen kan dan niet tot andere resultaten leiden. De hoofdconclusie dat in dit onderzoek geen meerwaarde van ICS is aangetoond blijft dan ook staan.

Echter voor wat betreft subgroepanalyses heeft de heer Ponsioen gelijk; het uitvoeren van subgroepanalyses zou leiden tot kleine groepen waar geen harde conclusies aan te verbinden zijn. We exploreerden of bepaalde factoren (zoals atopie, roken tijdens zwangerschap, baseline longfunctie, IgE) het effect van ICS beïnvloed zouden kunnen hebben en we bepaalde subgroepen zouden kunnen identificeren. We vonden een bijna significant effect van totaal IgE op het behandeldeffect van ICS (naarmate de IgE-waarde op baseline hoger is, wordt het effect van ICS

sterker). Ook wij zijn ervan overtuigd dat er subgroepen van kinderen moeten zijn die meer baat zullen hebben bij behandeling met ICS dan het gemiddelde effect in onze totale groep. Onze totale groep was echter inderdaad niet groot genoeg om uitspraken te doen over specifieke subgroepen.

Selectie

Dan de selectie van de kinderen door de huisartsen. Van tevoren hadden we ingeschat dat 1 jaar includeren voldoende zou moeten zijn om aan de gewenste 132 kinderen te komen. Zoals bij veel onderzoeken liet de inclusie te wensen over en zijn er uiteindelijk in 1,5 jaar 171 kinderen door huisartsen geïnformeerd over het onderzoek. Ouders van 35 kinderen wilden niet aan het onderzoek meedoen om verschillende redenen. Uiteindelijk zijn 136 kinderen uitgenodigd voor een screeningsbezoek voorafgaande aan de tweeweekse run-in-periode. Na afloop zijn er nog 40 kinderen geëxcludeerd, met name vanwege te weinig klachten ($n = 31$) zodat er 96 kinderen gerandomiseerd zijn. Over de kinderen die tijdens de onderzoeksperiode met luchtwegklachten bij de huisarts zijn gekomen maar niet geïnformeerd zijn over het onderzoek hebben wij geen gegevens. Aangezien het een heterogene groep kinderen betreft waarin het stellen van de diagnose een probleem is, ligt het voor de hand dat er aan beide kanten van het spectrum potentiële onderzoekskandidaatjes niet door huisartsen zijn ingestuurd; zowel kinderen van wie de huisarts vond dat het om aan luchtweginfecties gerelateerde klachten ging als kinderen bij wie de huisarts heel sterk het vermoeden had dat het astma was. De door ons geïnccludeerde groep is waarschijnlijk toch de grijze groep waarbij de huisarts twijfelt of het wel/geen astma is en of onderhoudsbehandeling met ICS wel/niet zinvol is.

Wij benadrukken nogmaals dat in dit onderzoek kinderen zijn geïnccludeerd waarbij de huisarts overwoog te starten met ICS en de conclusies van het onderzoek zijn ons inziens dan ook te generali-

seren naar deze groep kinderen, namelijk de kinderen waar in de klinische praktijk het probleem wel/niet behandelen zich voordoet.

Intermitterend behandelen onvoldoende bewezen

Uit het onderzoek bleek dat bij deze groep kinderen ICS geen meerwaarde heeft boven placebo en kwam de stelling naar voren dat de meerwaarde van de behandeling met ICS bij jonge kinderen met recidiverende luchtwegklachten in de huisartsenpraktijk niet is aangetoond. De toevoeging van Ponsioen dat het hier onderhoudsbehandeling ofwel continue behandeling betreft is terecht. Wij hebben geen reden te denken dat wij door onze onderzoeksopzet een verkeerd beeld hebben gekregen van de effectiviteit van ICS. Hoewel in de dagelijkse praktijk ICS vaak als korte kuren gebruikt worden, is er onvoldoende bewijs voor effectiviteit van intermitterend gebruik van ICS bij kinderen met astma-achtige klachten. Ons inziens is het onderzoek (uitgevoerd bij volwassenen) van Papi et al.¹ dat door Ponsioen wordt genoemd niet voldoende bewijs om te extrapoleren naar kinderen met astma of astma-achtige klachten. Onderzoek van Bisgaard et al. bij jonge kinderen met een verhoogde kans op astma en periodieke luchtwegklachten liet geen effect zien van kortdurende ICS-behandeling.² Vooralsnog zijn wij daarom van mening dat het intermitterend behandelen niet voldoende is bewezen om dit te adviseren.

Dan als laatste het aspect van het diagnostisch probleem. In het door ons voorgestelde vervolgonderzoek wordt op basis van op jonge leeftijd verzamelde informatie bij deze kinderen getracht een voorspellende formule te maken. Zo zal de voorspellende waarde van de diagnostische vragenlijst worden bepaald. Een onderdeel van deze vragenlijst heeft betrekking op de effectiviteit van behandeling met luchtwegverwijders en/of ICS (proefbehandeling). Tevens zal in dit onderzoek de meerwaarde van longfunctieonderzoek, allergologisch onderzoek en genetisch onderzoek worden bepaald.

Er is op dit moment geen bewijs dat de ontwikkeling van astma voorkomen kan worden door behandeling met ICS.²⁻⁵

Wellicht is er in de huisartsenpraktijk in de toekomst een rol weggelegd voor hulpmiddelen als de nieuw ontwikkelde diagnostische vragenlijst, longfunctie-onderzoek (zoals de interruptertechniek) en het meten van stikstofmonoxide in de adem (NO-metingen).

Elisabeth Kooi en Siebrig Schokker

Boeken

Who framed...?

De Bruijn H, Ten Heuvelhof E, Van Mil B en Visser H. Invoering van een nieuw zorgstelsel. Bestuurlijke strategieën en communicatie. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2008. 63 pagina's, € 12,95. ISBN 978-90-352-2972-3.

Voor de huisarts die geïnteresseerd is in communicatie op hoog niveau geeft dit boekje een interessant kijkje achter de schermen.

In bijna zestig pagina's maken de auteurs een uitvoerige analyse van de communicatieve strategieën die door VWS gebruikt zijn bij de invoering van het nieuwe zorgstelsel. De lezer die het boekje openslaat om meer te weten te komen over de inhoudelijke aspecten van de stelselherziening zal weinig naar zijn gading vinden. Het heeft uitsluitend betrekking op het proces van deze verandering.

Het bijzondere aan deze grootscheepse communicatiecampagne was dat zij niet alleen bedoeld was om burgers en betrokkenen over al genomen besluiten te informeren, maar ook om een context te creëren waarin beleidvoornemens op een zo gunstig mogelijke manier uitgelegd zouden worden zodat eventuele weerstanden de hele operaties zo min mogelijk in gevaar zouden brengen. Hoe dit 'framen' in zijn werk is gegaan, is het onderwerp van het boekje. De positie van de huisartsen komt in de analyse

Literatuur

- 1 Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2040-52.
- 2 Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998-2005.
- 3 Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF, Jr., Sorkness C, Szefler SJ et al. The Prevention of Early Asthma in Kids study: design,

rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. *Control Clin Trials* 2004;25:286-310.

- 4 Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368(9537):754-62.
- 5 Gold DR, Fuhlbrigge AL. Inhaled corticosteroids for young children with wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:2058-60.

zijdelings aan de orde. Besproken wordt waarom zij, ondanks een strategisch voordeel, hier onvoldoende gebruik van wisten te maken.

Na een uitvoerige inleiding worden de gebeurtenissen op een rij gezet die zich gedurende de laatste jaren voor de stelselherziening hebben voorgedaan. In hoofdstuk 3 worden zaken geanalyseerd die bijgedragen hebben tot het complexe karakter van de stelselherziening. Daarna wordt nagegaan wat er allemaal (bijna) fout is gegaan bij de invoering. Tot slot wordt beschreven welke factoren hebben bijgedragen aan het succes van de operatie en waardoor de chaos is uitgebleven die bij de invoering door velen voorspeld was en door sommigen gehoopt. De conclusies in het laatste hoofdstuk bevatten lessen voor toekomstige grootschalige projecten van de overheid. Het gaat om de strategieën die kennelijk hebben bijgedragen tot de succesvolle invoering van het nieuwe zorgstelsel en de dilemma's waarvan de oplossing bepalend kan zijn voor het al dan niet succesvol afsluiten van grootschalige campagnes in de toekomst.

Wat heeft de gemiddelde huisarts nu aan al deze wijsheid? Weinig! Maar het boekje is ook niet primair voor haar bedoeld. De huisarts die bestuurlijk actief is en te maken krijgt met landelijke of regionale overheden kan met dit boekje misschien haar voordeel doen. Gelijk hebben en gelijk krijgen zijn twee verschillende

zaken en het zijn niet altijd de beste argumenten die het pleit beslechten.

Bèr Pleumeekers

Handig geriatrieboekje kan dunner

Jansen PAF, Van der Laan JR, Schols JMGA. Het geriatrie formularium. Een praktische leidraad. Houten: Bohn Stafleu van Loghum 2007. 564 pagina's. € 27,00. ISBN 9-7890-3135-003-2.

Ouderen staan in het middelpunt van de belangstelling, niet alleen in de literatuur. Het NHG publiceerde mei vorig jaar het Standpunt Huisartsgeneeskunde voor ouderen.

De zorg voor de oudere patiënt roept bij de huisarts regelmatig vragen op: wat is de invloed van de hoge leeftijd en comorbiditeit op diagnostiek en beleid? Dit zakboekje belooft antwoorden op deze vragen kunnen geven. Volgens de redactie is het geschreven voor alle artsen die veel ouderen als patiënt hebben, maar de huisarts wordt uitdrukkelijk als eerste vermeld. Het doel is: inzicht bieden in de veranderingen van ziektepresentatie, diagnostiek en behandeling, die bij oudere patiënten relevant zijn. Na het algemene gedeelte met speciale aandacht voor onder andere farmacotherapie, voeding en recht, komen specifieke problemen bij ouderen aan bod zoals vallen, moeheid en eenzaamheid. Het grootste gedeelte bestaat uit hoofdstukken, waarbij alle