



Astma voorspellen bij peuters en kleuters

Samenvatting

Van der Mark LB, Van Wonderen KE, Mohrs J, Van Aalderen WM, Ter Riet G, Bindels PJ. Astma voorspellen bij peuters en kleuters. *Huisarts Wet* 2014;57(12):622-5.

ACHTERGROND Er is in de huisartsenpraktijk behoefte aan een voorspellend model voor astma voor kleuters met piepende ademhaling en/of kortademigheid, aangezien de bestaande modellen voornamelijk gebaseerd zijn op de algemene bevolking. Wij stelden ons ten doel een zo informatief mogelijke en toch praktisch bruikbare set risicofactoren te vinden waarmee de huisarts de kans op astma kan bepalen bij kleuters die met klachten op het spreekuur komen.

METHODE In dit prospectieve onderzoek volgden wij 438 Nederlandse kleuters met een hoog risico op astma tot zij 6 jaar oud waren. Met behulp van gevalideerde vragenlijsten verzamelden wij gegevens over de astmasymptomen en de leefomstandigheden, en we maten de concentratie specifiek IgE. Als een kind 6 jaar was, beoordeelden wij aan de hand van symptomen, medicatie en bronchiale hyperreactiviteit of het astma had. Op basis van deze gegevens ontwikkelden wij met behulp van gebootstrapte multivariabele regressie een klinische astmavoorspellende score, de CAPS.

RESULTATEN We volgden 438 kinderen (56,8%) tot zij 6 jaar waren, 187 (42,7%) hadden op dat moment astma. Vijf klinische kenmerken bleken astma optimaal te voorspellen: leeftijd waarop de klachten begonnen, astma of allergie in de familie, door piepende ademhaling geïnduceerde slaapstoornissen, piepende ademhaling in afwezigheid van griep of verkoudheid en specifiek IgE, vormen de grondslag voor de CAPS. Een CAPS < 3 (op een schaal van 0 tot 11) heeft een negatief voorspellende waarde van 78,4%, een CAPS-score ≥ 7 heeft een positief voorspellende waarde van 74,3%.

CONCLUSIE De CAPS is een binnen de eerstelijnsgezondheidszorg makkelijk toepasbare methode om op basis van klinische kenmerken te voorspellen of peuters en kleuters die symptomen van astma hebben, ook daadwerkelijk astma zullen ontwikkelen. De CAPS kan helpen bij de besluitvorming over medische of niet-medische interventies op maat.

INLEIDING

Astma bij kinderen begint meestal tijdens de peutertijd, maar het is tot op heden niet mogelijk gebleken om op deze leeftijd de diagnose eenvoudig te bevestigen en in het

natuurlijke beloop in te grijpen.^{1,2} Astma op peuter- en kleuterleeftijd wordt daarom zowel onder- als overgediagnosticeerd. Een voorspellend model waarmee de kans op astma vroegtijdig vastgesteld kan worden, is waardevol omdat het de kans biedt eerder in te grijpen en bijdraagt aan de kwaliteit van leven.³ Als ouders weten dat de kans groot is dat hun jonge kind op 6-jarige leeftijd astma zal ontwikkelen, zullen zij de symptomen beter begrijpen en kunnen zij zo nodig de leefstijl aanpassen. Is daarentegen bekend dat die kans laag is, dan kan dat eventuele zorgen wegnemen.^{3,4} Er zijn meerdere voorspellende modellen voor astma bij jonge kinderen ontwikkeld, maar de meeste zijn gebaseerd op vragenlijstonderzoek bij de algemene bevolking.⁵⁻¹⁰ Hun klinische waarde binnen de eerstelijnsgezondheidszorg, waar de meeste kinderen met respiratoire symptomen worden behandeld, is beperkt.

In 2004 zijn we gestart met een prospectief cohortonderzoek bij jonge kinderen met een hoog risico op het ontwikkelen van astma. Het doel was een klinisch model te construeren voor het voorspellen van astma bij jonge kinderen met een hoog risico op astma. We beschrijven de ontwikkeling en de resultaten van deze *clinical asthma prediction score* (CAPS).

METHODEN

Design en deelnemende kinderen

De deelnemende kinderen aan het prospectief cohortonderzoek Airway Complaints and Asthma Development (ARCADE) waren 1 tot 5 jaar oud bij inclusie en presenteerden zich in

Wat is bekend?

- Astma bij kinderen begint meestal tijdens de peutertijd.
- Bij kinderen jonger dan 6 jaar kan de diagnose astma echter niet met zekerheid gesteld worden.
- De meeste voorspellende modellen voor astma bij peuters en kleuters zijn ontwikkeld voor de algemene bevolking en niet zonder meer geschikt voor een eerstelijns populatie.

Wat is nieuw?

- Bij peuters die met astmatische klachten naar de huisarts komen, hebben leeftijd, astma en/of allergie in de familie, door piepen geïnduceerde slaapstoornissen, piepen in afwezigheid van griep of verkoudheid en een positieve sIgE-test voorspellende waarde voor de diagnose astma op 6-jarige leeftijd.
- Deze vijf klinische kenmerken zijn verwerkt in CAPS, een scoremodel dat de kans aangeeft op een elfpuntsschaal: bij een score lager dan 3 is de kans op astma klein, bij een score van 7 of hoger is die kans groot.
- CAPS biedt de huisarts een eenvoudig en praktisch instrument om bij peuters en kleuters die mogelijk astma hebben te kiezen tussen (waakzaam) afwachten of ingrijpen.

AMC, afdeling Huisartsgeneeskunde, Postbus 22700, 1100 DE Amsterdam; dr. L.B. van der Mark, huisarts-onderzoeker; K.E. van Wonderen, onderzoeker (thans senior inspecteur klinisch onderzoek, Inspectie voor de Gezondheidszorg); J. Mohrs, senior wetenschappelijk programmeur; dr. G. ter Riet, hoofdonderzoeker AMC, Emma Kinderziekenhuis, afdeling Kinderziekten en Allergie, Amsterdam; prof. dr. W.M.C. van Aalderen, kinderlongarts, Erasmus MC, afdeling Huisartsgeneeskunde, Rotterdam; prof. dr. P.J.E. Bindels, hoogleraar huisartsgeneeskunde • Correspondentie: lvdmark@gmail.com • Mogelijke belangenverstrengeling: het onderzoek werd financieel ondersteund door het Nederlands Astma Fonds (3.4.06.078) en de Stichting Astma Bestrijding (2008/027).

Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd als: Van der Mark LB, Van Wonderen KE, Mohrs J, Van Aalderen WM, Ter Riet G, Bindels PJ. Predicting asthma in preschool children at high risk presenting in primary care: development of a clinical asthma prediction score. *Prim Care Respir J* 2014;23:52-9. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

de 12 maanden daaraan voorafgaand bij één van de veertien deelnemende huisartsenpraktijken met recidiverend hoesten, piepende ademhaling en/of kortademigheid. ARCADE werd goedgekeurd door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO/Po4.0098C). De onderzoekers verkregen voorafgaand aan alle metingen schriftelijk toestemming van de ouders. De details van het onderzoek zijn elders gepubliceerd.^{11,12}

Het verzamelen van gegevens

Bij inclusie en op 6-jarige leeftijd verzamelden we gegevens over de demografische achtergrond en de voorgeschiedenis van het kind met behulp van vragenlijsten afgeleid van de gevalideerde vragenlijst van de International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC).¹³ Bij inclusie werden ook het totaal immunoglobuline E (IgE) en het specifiek IgE (sIgE) tegen kat, hond en huisstofmijt bepaald met de radio-allergosorbenttest (RAST).

Op 6-jarige leeftijd ondergingen de kinderen die in het afgelopen jaar persisterende symptomen hadden gerapporteerd (piepende ademhaling en/of kortademigheid en/of recidiverende hoest) of astmamedicatie hadden gebruikt (bèta-2-agonisten en/of inhalatiecorticosteroiden) spirome-

trie en een metacholineprovocatietest. Indien een provocatietest niet uit te voeren was, bijvoorbeeld vanwege dyspneu, werd de reversibiliteit gemeten.¹⁴ De diagnose astma werd gesteld bij een positieve provocatietest of bij aanwezigheid van reversibiliteit (> 10% toename van het geforceerd respiratoir volume (FEV₁) na toediening van een kortwerkende bèta-2-agonist).^{11,12}

Kinderen die in het voorafgaande jaar geen persisterende symptomen hadden of geen astma-medicatie gebruikten, werden beschouwd als niet-astmatisch.

Statistische analyse

Details van de statistische analyse zijn elders gepubliceerd.¹¹ Kort samengevat gebruikten we meerdere imputatie om eventuele vervelende gevolgen van ontbrekende gegevens te beperken.¹⁶ Deskundigen selecteerden de kandidaatvoorspellers uit alle beschikbare gegevens [tabel 1]. Met behulp van *backward selection* met *bootstrap* (herhaalde trekking met teruglegging) selecteerden we de risicofactoren voor het model, waarna we het kalibreerden en het discriminatievermogen testten.¹⁷ Als laatste stap is *shrinkage* (krimping) van de geselecteerde risicofactoren toegepast ter interne validatie. Alle statistische analyses werden uitgevoerd in Stata/SE, versie 10.1.

Tabel 1 Kandidaatpredictoren bij peuters & kleuters voor astma op 6-jarige leeftijd

Kandidaatvariabelen	Diagnose astma op 6-jarige leeftijd		
	Nee (n = 251)	Ja (n = 187)	Allen (n = 438)
Gemiddelde leeftijd bij inclusie, jaren (SD)	2,71 (1,23)	3,39 (1,26)	3,00 (1,29)
Vrouwelijk geslacht	110 (44%)	79 (42%)	189 (43%)
Borstvoeding > 3 maanden (2 ontbrekend)	107 (43%)	86 (46%)	193 (44%)
Persisterende nachtelijke productieve hoest of slijm zonder griep of verkoudheid* (5 ontbrekend)	78 (31%)	85 (46%)	163 (38%)
Nachtelijke droge hoest zonder griep of verkoudheid* (6 ontbrekend)	112 (45%)	109 (59%)	221 (51%)
Hoestepisode ≥ 1 maand* (4 ontbrekend)	31 (12%)	41 (22%)	72 (17%)
Piepen	133 (53%)	126 (67%)	259 (59%)
Frequentie van aanvallen met piepen* (1 ontbrekend)			
■ 0 keer	117 (47%)	61 (33%)	178 (41%)
■ 1-3 keer	103 (41%)	78 (42%)	181 (41%)
■ ≥ 4 keer	30 (12%)	48 (25%)	78 (18%)
Door piepen geïnduceerde slaapprobleem (3 ontbrekend)	61 (25%)	82 (44%)	143 (33%)
Piepen met of zonder griep of verkoudheid (3 ontbrekend)			
■ nee	121 (49%)	62 (33%)	183 (42%)
■ ja, bij griep of verkoudheid	100 (40%)	80 (43%)	180 (41%)
■ ja, zonder griep/verkoudheid	28 (11%)	44 (24%)	72 (17%)
Jeuk of eczeem (3 ontbrekend)	78 (31%)	74 (40%)	152 (35%)
Diagnose allergie ooit gesteld* (2 ontbrekend)	31 (12%)	45 (24%)	76 (17%)
Specifiek IgE tegen kat, hond of huisstofmijt (96 ontbrekend)	23 (12%)	65 (41%)	88 (26%)
Roken door ouders in aanwezigheid van kind (3 ontbrekend)	33 (13%)	30 (16%)	63 (14%)
Oudere broer of zus	132 (53%)	96 (51%)	228 (52%)
Astma, bij ouders en/of broer of zus (3 ontbrekend)	76 (31%)	80 (43%)	156 (36%)
Allergie, bij ouders en/of broer of zus (3 ontbrekend)	98 (28%)	93 (33%)	191 (31%)

Alle waarden weergegeven als n (%), tenzij anders vermeld.

* Variabele niet gebruikt in bootstrapped backward selection.

Kans op astma op 6-jarige leeftijd

Aan de hand van de geselecteerde voorspellers en bijbehorende regressiecoëfficiënten ontwikkelden we een punten-score, de CAPS.¹⁵ Op basis van inschattingen door experts bepaalden we voor de score een ondergrens waarbij de kans op astma $\leq 30\%$ is, ervan uitgaande dat huisartsen bij die kans zullen kiezen voor afwachtend beleid. Als bovengrens namen we de score waarbij de kans op astma $\geq 60\%$ is, waarbij de huisarts naar verwachting voor een 'proactief beleid' zal kiezen. Bij scores die een kans van 30-60% aangeven, is een beleid van waakzaam afwachten verdedigbaar.

RESULTATEN

Voor 438 (56,8%) van de 771 kinderen beschikten we over alle informatie betreffende de uitgangssituatie en de diagnose op 6-jarige leeftijd. Die diagnose werd gesteld bij 187 van deze 438 kinderen (42,7%). [Tabel 1] toont de univariate frequenties van de vooraf gekozen risicofactoren. Er waren geen sterke aanwijzingen voor selectieve uitval.¹¹

[Tabel 2] toont de vijf risicofactoren die de diagnose astma het best voorspelden: leeftijd waarop de klachten begonnen, astma en/of allergie in de familie, door piepende ademhaling geïnduceerde slaapstoornissen, piepende ademhaling in afwezigheid van griep of verkoudheid en een positieve sIgE-test. De discriminatie van het model, uitgedrukt in *area under the curve* (AUC-ROC), en de kalibratie waren goed.¹¹

Op basis van deze vijf factoren ontwikkelden wij de CAPS, een voorspellende score van 0 tot 11 punten. De positief voorspellende waarde van een CAPS ≥ 7 punten (kans op astma $\geq 60\%$) was in ons onderzoek 74,3%, de negatief voorspellende waarde van een CAPS < 3 punten (kans op astma $\leq 30\%$) was 78,4%, [tabel 3] en [figuur].

DISCUSSIE

Het scoremodel dat wij ontwikkelden in dit prospectieve cohortonderzoek vergemakkelijkt de risicostratificatie van peuters en kleuters die zich bij de huisarts presenteren met piepende ademhaling, kortademigheid of persisterend hoest.

Tabel 2 Klinische kenmerken geassocieerd met de clinical asthma prediction score (CAPS)

Risicofactor	Score
Leeftijd	
■ 2-3 jaar	1 punt
■ 3-4 jaar	2 punten
■ 4-5 jaar	3 punten
■ > 5 jaar	4 punten
sIgE	2 punten
Astma of allergie bij ouder, broer of zus	1 punt
Piepen, slaapverstoring	2 punten
Piepen zonder griep of verkoudheid	2 punten
Totaal	0-11 punten

Tabel 3 Risicoschatting voor de diagnose 'astma op 6-jarige leeftijd' op basis van de CAPS

CAPS	Gemiddelde kans (95%-BI)
0	13,5 (8,8 tot 20,3)
1	19,0 (13,3 tot 26,3)
2	24,4 (17,0 tot 33,8)
3	32,3 (22,7 tot 43,6)
4	41,1 (30,3 tot 52,9)
5	50,4 (37,5 tot 63,2)
6	59,1 (45,5 tot 71,4)
7	67,6 (54,1 tot 78,7)
8	76,7 (64,1 tot 85,9)
9	82,2 (69,9 tot 90,2)
10	87,1 (76,9 tot 93,2)
11	89,7 (80,4 tot 94,9)

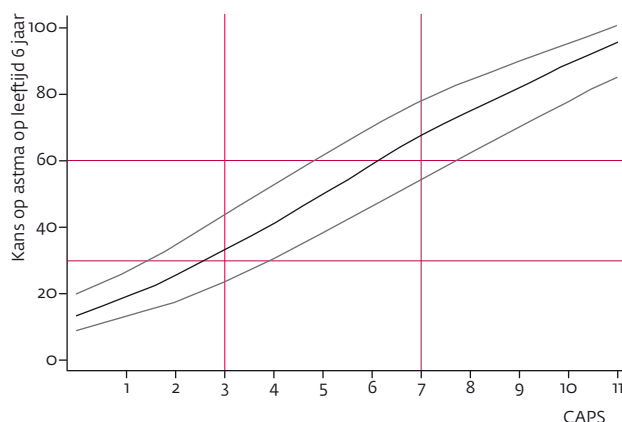
95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval.

CAPS = clinical asthma prediction score.

ten. De CAPS omvat vijf risicofactoren die de huisarts in de praktijk gemakkelijk kan bepalen: leeftijd, familieanamnese van astma en/of allergie, door piepen geïnduceerde slaapstoornissen, piepen in afwezigheid van griep/verkoudheid en sIgE tegen inhalatieallergenen.

Zowel voor de huisarts als voor de ouders is het aantrekkelijk deze eenvoudige risicoscore in de dagelijkse praktijk te gebruiken. De CAPS kan de huisarts helpen onderscheid te maken tussen kinderen bij wie de kans op astma klein is ($< 13,5\%$) en kinderen bij wie die kans groot is (tot 89,7%). Door het risico op astma te kwantificeren kan de CAPS bij kinderen met een gering risico onnodige behandelingen en onzekerheid voorkomen. Bij kinderen met een hoog risico kan de CAPS helpen de last van astma te reduceren doordat de symptoomcontrole verbetert en het aantal exacerbaties en ziekenhuisopnames kan worden teruggedrongen. Voor peu-

Figuur Waarschijnlijkheid van het hebben van astma op de leeftijd van 6 jaar, inclusief 95%-betrouwbaarheidsintervallen, in relatie met CAPS



ters en kleuters met een matig risico op astma (CAPS 3-7) verandert de CAPS niet veel aan de situatie: in deze groep lijkt waakzaam afwachten gerechtvaardigd.

Beperkingen

We zien een aantal beperkingen aan ons werk. Ten eerste is het model nog niet extern gevalideerd. De statistische technieken die we hebben toegepast, verkleinen echter de kans op overoptimisme van het model, waardoor de dataset geschikt is voor extrapolatie naar een andere populatie.^{16,17}

Ten tweede was de uitval hoog. Bij nadere analyse bleek uitval iets hoger onder kinderen met rokende ouders (OR = 1,88) en onder kinderen die bij inclusie langer dan een maand hoestklachten hadden (OR = 1,62). Roken zou een selectieve oorzaak voor uitval kunnen zijn, omdat rokende ouders zich wellicht schuldig voelen over de negatieve invloed van roken op de fysieke conditie van het kind. Van persisterend hoesten hebben we aangenomen dat dit een toevalsbevinding was als oorzaak van de uitval. Een andere verklaring voor de hoge uitval is mogelijk de verlenging van de follow-up, waardoor deelnemers hun informed consent expliciet moesten vernieuwen.

Een derde beperking is dat voor bijna 58% van de kinderen in onze populatie de voorspelde achterafkans in het intermediaire gebied lag (30-60%). Andere afkappunten zouden leiden tot andere resultaten. Voor zover wij weten, is er in de bestaande literatuur geen evidence-based advies te vinden over afkappunten voor dit soort besluitvorming over astma. We nemen aan dat onze afkappunten dicht bij de grenzen liggen die huisartsen in de dagelijkse praktijk intuïtief gebruiken.¹⁹

Relatie tot eerder gepubliceerd onderzoek

Er zijn in de afgelopen jaren verschillende voorspellende modellen voor kleuters gepubliceerd.^{5-9,20-23} Toonaangevend is de *asthma predictive index* (API), die astma voorspelt bij kinderen uit de algemene bevolking op basis van persisterend piepen.⁵ De API is ontwikkeld in een geboortecohort in de Amerikaanse stad Tucson en extern gevalideerd in andere populaties.²⁴

Het merendeel van de bestaande modellen, waaronder de API, is ontwikkeld bij populaties die afwijken van de populatie in de eerstelijnsgezondheidszorg. Dit zou hun relevantie sterk kunnen beperken, maar de meeste modellen zijn eveneens prospectief ontwikkeld en de geselecteerde risicofactoren komen redelijk overeen met de CAPS: familieanamnese van atopie of astma, persisterende luchtwegklachten (voornamelijk piepen), eczeem, allergische rinitis en met bloed-



Foto: freemages/jason kingsbeer

onderzoek aangetoonde allergie. Een belangrijk verschil met de meeste modellen is het eindpunt: een strikte definitie van astma. Wij vonden slechts één index met een vergelijkbare uitkomst die in een eerstelijns populatie was ontwikkeld.²¹ De andere modellen gebruiken verschillende definities van de diagnose astma, waaronder persisterend piepen op een bepaalde leeftijd (variërend van 6 tot 13 jaar),^{5-9,23,25} al dan niet gedefinieerde 'astmasymptomen' of 'doktersdiagnose'.^{5,20,22,23} Zwakke en uiteenlopende definities veroorzaken verschillen in prevalentie en predictie, en staan generalisatie van onderzoeksresultaten in de weg.¹⁹

CONCLUSIES

We hebben een makkelijk te gebruiken klinische astmascore ontwikkeld voor peuters en kleuters die bij de huisarts komen met mogelijke klachten van astma. De CAPS kan bijdragen aan een op maat gesneden beleid bij deze groep kinderen.

DANKWOORD

Wij danken de deelnemende huisartsen van HAG-net-AMC, Zorggroep Almere en Prinsenhof, Leemhuis en Buitenhuis voor hun tijd en moeite. We danken ook alle ouders en kinderen die deelnamen aan het onderzoek. Pauline van Steenwijk, Machteld IJff, Carin Miedema, Alice Karsten en Albertien Buijs verleenden waardevolle hulp bij het verzamelen van gegevens en andere logistiek. ■

LITERATUUR

Zie www.henw.org, rubriek Onderzoek.