

## 'Er moet meer eenheid komen in de gehanteerde definities en uitkomstmaten!'

Vorig jaar promoveerde Lonneke van der Mark op haar proefschrift *Children with asthma in general practice: the development of the clinical asthma prediction score*. In een interview vertelt zij over haar onderzoeksbevindingen die van belang zijn voor het werk van de huisarts.

### Feiten en rijtjes

Cevraagd naar haar keuze om onderzoek te gaan doen naar dit onderwerp vertelt Van der Mark: 'Onderzoek trok me altijd al aan. De geneeskundeopleiding was vooral gericht op feiten en rijtjes; ik miste daarbij de statistiek en vond dat de onderzoekskant onderbelicht bleef. En wat betreft de keuze voor het onderwerp: voor ik aan de huisartsopleiding begon heb ik een jaar kindergeneeskunde gedaan. Ik zag daarbij ontzettend veel kinderen met astmasymptomen en kreeg zo interesse voor

dit onderwerp. Dus toen ik begon aan huisartsopleiding, maar bedacht dat ik niet vijf dagen per week alleen huisarts wilde zijn, leek een aiothotraject optimaal. Nog voor ik bij de opleiding solliciteerde had ik een gesprek met Patrick Bindels. Toevallig bleek een aanvraag voor dit promotieonderzoek te lopen en daarop ben ik ingehaakt.'

### Een rijdende trein

'De onderzoeksvraag was: Kunnen we astma bij jonge kinderen van 1 tot 5 jaar voorspellen in de huisartsenpraktijk?', vervolgt Van der Mark. 'Het was een al lopend onderzoek: de opzet was gedaan door een promovenda die het eerste deel voor haar rekening had genomen. De kinderen waren al geïncludeerd, het zoeken naar de deelnemende praktijken was al gebeurd en de praktijkassistentes waren al ingewerkt. Ik sprong dus op een rijdende trein en dat was voor een deel wel gemakkelijk, maar het betekende ook dat ik geen controle had op welke kinderen in het onderzoek waren betrokken en welke vragen aan hen werden gesteld. In het onderzoek waren 771 kinderen geïncludeerd die zich meerdere malen met luchtwegklachten bij de huisarts hadden gepresenteerd. Zij werden in het eerste deel van het onderzoek 2 jaar gevolgd. In mijn deel van het onderzoek mochten we alle kinderen volgen tot ze 6 jaar werden en dan een einddiagnose stellen.'

### Kinderen volgen

'De kinderen werden gevolgd door middel van vragenlijsten die twee keer per jaar werden ingevuld', vertelt Van der Mark. 'Ze hadden voor ze 4 jaar werden een vingerprik op allergieën gekregen. Bij 5 jaar zagen we alle kinderen voor een blaastest om hun stikstof en peakflow te meten. En bij 6 jaar nodigden we ze - afhankelijk van hun klachten en medicatiegebruik - uit voor een laatste onderzoek: spirometrie met een provocatietest.'

Van der Mark schat de prevalentie van astma onder de algemene populatie kinderen tussen de 10 en 15%, maar bij deze hoogrisicogroep ontwikkelde maar liefst 42,7% astma. 'Ja, dat is inder-

daad wel een groot aantal, maar niet heel veel groter dan ik had verwacht.'

### Onderlinge verschillen

Op diverse momenten van haar onderzoek stuitte Van der Mark erop dat er geen eensluitende criteria zijn als het gaat om de diagnostiek van astma bij kinderen. 'Ik liep er steeds tegenaan dat iedereen in de literatuur andere definities en uitkomstmaten hanteert. In een deel van mijn onderzoek wilden we kijken of we een optimale rangorde in de medicatiekeuze konden aanbrenge. We vonden wel veel onderzoeken, maar konden daaruit geen conclusies trekken omdat iedereen andere criteria hanteerde. Ik vind dat heel erg: er gaat zo veel geld naartoe, er is zo veel onderzoek gedaan, en dan kun je nog geen onderzoeksresultaten vinden waar we iets mee konden. Er waren bijvoorbeeld 122 bruikbare artikelen, maar daarin werden maar liefst 60 verschillende definities gehanteerd. Daar moet echt meer eenheid in komen!'

Van der Mark ging dus op zoek naar eigen criteria, maar: 'Dat moet natuurlijk internationaal gebeuren. Ik heb daartoe dan ook een oproep gedaan.'

### Voorspellende risicofactoren

Van der Mark wilde indicatoren vinden waarmee in de huisartsenpraktijk goed kan worden voorspeld of een kind al dan niet astma zal gaan ontwikkelen. 'Door de ingevulde vragenlijsten beschikten we over heel veel gegevens over de kinderen, maar ook over de ouders. We maakten op basis daarvan een schifting en testten alle mogelijke indicatoren om een *Clinical asthma prediction score* - oftewel CAPS - te ontwikkelen.\*'

Vijf risicofactoren bleken de ontwikkeling van astma optimaal te voorspellen in de huisartsenpraktijk: leeftijd, familieanamnese, verstoorde nachtrust door piepende ademhaling, een piepende ademhaling zonder verkoudheid of griep en specifieke allergieën. Heeft Van der Mark een verklaring voor de risicofactor leeftijd? 'Bij zeer jonge kinderen komen luchtwegklachten heel vaak voor, maar als die klachten persisteren als ze ouder worden, is de kans groot



dat ze inderdaad astma ontwikkelen.’

En is het niet verbazingwekkend dat eczeem niet voorkomt in dit rijtje met belangrijkste risicofactoren? ‘Misschien wel, maar eczeem kwam er niet uit en blijkt dus weinig toe te voegen als het erom gaat de ontwikkeling van astma te voorspellen.’

### CAPS in de diagnostiek

Volgens het onderzoek kan de huisarts met de genoemde vijf criteria met redelijke zekerheid de diagnose bevestigen of uitsluiten. Met een CAPS lager dan 3 is de kans op astma minder dan 22% en met een CAPS van 7 of meer is de kans op astma meer dan 74%. Van der Mark: ‘Dan blijft er dus een grote groep over waarbij je als huisarts geen zekerheid hebt. Maar dat zal ook zo blijven zolang er geen andere indicatoren worden ontdekt. Daarbij moet je denken aan biomarkers en genetische factoren; die indicatoren moeten uit een ander onderzoeksgebied komen.’

Is de CAPS dus vooralsnog het beste voorspellende instrument dat de huisarts kan worden geboden? ‘Ja, tot nu toe moest je als huisarts allerlei vragen op kind en ouder loslaten, maar met deze vijf risicofactoren kun je het diagnostisch proces vergemakkelijken. Ik werk er zelf ook mee in de praktijk en dat bevalt me heel goed!’

### Seroconversie

De kinderen die in het onderzoek waren geïncludeerd, hadden allemaal een allergietest ondergaan. Bij degenen met een negatieve uitslag is de test herhaald. Van der Mark: ‘We verwachtten dat indien de test alsnog positief zou zijn, dus bij seroconversie, dit de diagnose astma goed zou voorspellen. Maar daar bleek in ons onderzoek geen sprake van te zijn, al hebben we het natuurlijk onder een slechts kleine groep kinderen kunnen testen. Seroconversie voegde als voorspeller dus niets toe.’

### Rangorde in medicatie

Vervolgens ging Van der Mark naar de optimale behandelingsstrategieën, maar ook hier stuitte ze op het fenomeen van de verschillen in analyseme-

thoden en uitkomstmaten. Van der Mark: ‘Dit deel van het onderzoek is me echt tegengevallen. In de algemene internationale richtlijnen is er steeds sprake van een medicatiestappenplan per ernstgraad van de astmasymptomen. Maar niet is aangegeven welke medicatie wanneer het best is. We hebben geprobeerd daarin een rangorde aan te brengen, maar dat is niet gelukt. Omdat de onderzoeken allemaal zulke verschillende criteria en methoden hanteerden, konden we geen meta-analyse doen.’

Dat mag zo zijn, maar heeft Van der Mark niet toch voor zichzelf een voorkeur kunnen aanbrengen in de door haar voorgeschreven middelen? ‘Tja, ik zou zeggen dat je best inhalatoren op kinderen kunt loslaten, zeker als ze een hoge CAPS scoren. Maar ik denk dat ik door mijn onderzoek wat gemakkelijker zelf aan kinderen durf te sleutelen; een andere huisarts zal waarschijnlijk wat sneller naar een kinderarts verwijzen.’

### Eenduidige antwoorden nodig

‘Het komt er dus op neer dat je het als arts maar moet uitzoeken welke medicatie je voorschrijft, vooral bij kinderen met matig-ernstig of ernstig astma. En voorlopig blijft dat ook zo’, vervolgt Van der Mark. ‘Vanuit de *European Respiratory Study* worden wel oproepen gedaan, maar het zal nog wel een aantal jaren duren voor het zover is dat we de beste middelen bij de diverse symptomen kunnen vaststellen. Dat komt ook doordat we niet weten wat nu precies de oorzaak van astma is en doordat kinderen onderling anders reageren op medicatie. Er zijn dus voorlopig nog geen eenduidige antwoorden.’

Die eenduidige antwoorden zijn echter wel urgent, getuige een van de stellingen bij het proefschrift: *Het aantal sterfgevallen door astma zal de komende 10 jaar toenemen indien geen dringende maatregelen worden genomen. Astma kan niet worden genezen, maar de juiste diagnose, de behandeling en patiëntenvoorlichting kunnen resulteren in een goede astmacontrole en goed beleid (World Health Organization)*. Van der Mark: ‘De definities en uitkomstmaten moeten dus internationaal worden vastgelegd,

zodat niet iedereen zijn eigen plan trekt.’

### Toekomstig onderzoek

Niet alles in het onderzoek van Van der Mark is even voorspoedig verlopen, dus is het niet verbazingwekkend dat zij vindt dat vervolgonderzoek nodig is. ‘Ten eerste moet de CAPS officieel nog extern worden gevalideerd. Maar volgens mij kan het instrument nu al wel in de praktijk worden gebruikt, want binnen de afdeling zijn vergelijkbare resultaten gezien in ander onderzoek. Bovendien is de CAPS wel intern gevalideerd. En, zoals gezegd, nog weer ander vervolgonderzoek zou zich moeten richten op het vinden van nieuwe risicofactoren, zoals biomarkers en genen. Mooi is wel dat ons model ook in veel vervolgonderzoeken kan worden gebruikt, óók in onderzoek naar medicatie. Je kunt immers gerichter risicogroepen includeren aan de hand van de CAPS.’

### Na de promotie

Inmiddels is de promotie ruim een jaar geleden. Hoe zag het leven van Van der Mark er daarna uit? ‘Ik ben waarnemend huisarts en heb daar in het afgelopen jaar niet heel veel naast gedaan. Ik geef nog wat onderwijs aan geneeskundestudenten, maar ben niet meer als onderzoeker verbonden aan het AMC. Maar er vloeit natuurlijk altijd nog werk voort uit zo’n promotieonderzoek, zoals nu ook mijn artikel in H&W.’

En wat zijn de plannen voor de toekomst? Van der Mark: ‘Eerst wil ik me goed ontwikkelen als huisarts. Uiteindelijk zal ik daar wel weer wat naast willen gaan doen, maar dat is nog niet uitgekristalliseerd. Ik vind onderwijs leuk, mits gerelateerd aan de huisarts-geneeskunde. Misschien wil ik iets gaan doen bij het NHG of een kaderopleiding volgen. Of het wordt toch weer een nieuw onderzoek. Ik moet nog kijken wat ik leuk vind; dat komt allemaal vanzelf wel!’ ■

*Ans Stalenhoef*

\*Zie de schematische weergave van de CAPS in het onderzoeksartikel op pagina 622.