

Risico op astma en kosteneffectiviteit van meervoudige primaire preventie van astma

Gepubliceerd: 05-02-2009 Laatste bijgewerkt: 05-05-2024

Doel van de tweede fase van het RAKKER onderzoek is, in het kader van mogelijke implementatie van een meervoudig primair preventie programma voor astma, het verwerven van inzicht in de vraag of en in welke mate kinderen met een familiale belasting...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Luchtwegaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32746

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Risico identificatie en meervoudige preventie van astma

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

chronische respiratoire ziekte, longziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Zon-Mw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Astma-preventie, Kinderen, Kosten-effectiviteit, Risico-identificatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire *kosten* parameters zijn de directe-, indirecte- and interventie kosten.

De primaire effectiviteits parameter is de diagnose astma, volgens de internationale GINA richtlijnen. Voor de kinderen van het PREVASK programma is dit gebaseerd op een algoritme dat is opgebouwd uit de resultaten van de ISAAC vragenlijst, de gegevens uit de huisartsen registratie en longfunctie meting, totaal en specifieke immunoglobulin E (IgE) waarden. Een kind zal worden gelabeld met *zeker astma* wanneer de longfunctie afwijkt van de norm\$ met daarnaast tenminste een van de volgende items (ISAAC vragenlijst of huisartsen registratie):

*ISAAC vragenlijst:

- Heeft uw kind last gehad van piepen op de borst tussen het 5e en 6e levensjaar? Antwoord: Ja.
- Hoeveel aanvallen van piepen heeft uw kind in deze periode gehad? Antwoord: ≥ 1 .
- Hoe vaak is uw kind wakker geworden van piepen op de borst? Antwoord: ≥ 1 /week.
- Heeft uw kind tussen het 5e en 6e levensjaar last gehad van benauwdheid?

Antwoord: Ja.

- Hoeveel aanvallen van benauwdheid heeft uw kind in deze periode gehad?

Antwoord: ≥ 1 .

- Hoe vaak is uw kind in deze periode wakker geworden door benauwdheid?

Antwoord: ≥ 1 nacht/week.

- Hoe vaak is uw kind wakker geworden door hoesten, zonder dat er sprake was van een kou of infectie op de borst? Antwoord: ≥ 1 nacht/week.

*huisartsen registratie:

- Expiratoir piepen, tenminste 1x geregistreerd.
- Piepen zonder inspanning, tenminste 1x geregistreerd.
- Nachtelijk hoesten, meer dan 1x geregistreerd.
- Kortademigheid zonder inspanning, tenminste 1x geregistreerd.

\$Longfunctie die afwijkt van de norm:

FEV1/FVC (ml) $\leq$ % voorspeld (*79%, *75%) -2 standaard deviaties and
reversibiliteit $\geq 9\%$ en/of PC20 ≤ 8 mg/ml histamine.

Secundaire uitkomstmaten

Kwaliteit van leven is een secundaire uitkomstmaat in deze studie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Binnen de School for Public Health and Primary Care/vakgroep Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Maastricht is er de onderzoekslijn PREVASK. Focus van deze onderzoekslijn is meervoudige primaire preventie van astma bij kinderen. Meervoudig houdt in dit verband in dat er tegelijkertijd op meerdere aspecten, borstvoeding, vermijden van huisstofmijt-, honden- en kattenallergenen en stoppen met roken, wordt geïntervenieerd. De PREVASK onderzoekslijn bestaat uit verschillende deelstudies. De, in dit kader, meest belangrijke studies binnen deze onderzoekslijn zijn de PREVASK en

de RAKKER studie. Voor de PREVASK studie zijn kinderen met *positieve familiale belasting voor astma* (vader, moeder, broertje en/of zusje met astma) prenataal geïnccludeerd. Een deel van de kinderen (n=222) heeft het meervoudige primaire preventieprogramma aangeboden gekregen, terwijl het andere deel (n=221) fungeerde als controle groep (tabel 1).

Om antwoord te kunnen geven op de vragen welke kinderen uiteindelijk in aanmerking komen voor meervoudige primaire preventie en of een dergelijk programma kosteneffectief is, is de RAKKER studie toegevoegd. Voor deze studie, een cohort onderzoek, zijn 308 kinderen, zonder eerstegraads familiale belasting voor astma, prenataal geïnccludeerd.

Zowel de PREVASK als de RAKKER kinderen zijn in de eerste fase prospectief gevolgd tot de leeftijd van twee jaar.

In de tweede fase zijn de PREVASK kinderen (de kinderen met een positieve familiale belasting voor astma) gevolgd tot een leeftijd van 6 jaar, waarbij op 6-jarige leeftijd met behulp van spirometrie een objectieve longfunctiemeting is verricht. Samen met de gerapporteerde *aan astma gerelateerde* klachten is vervolgens vastgesteld of er bij de kinderen sprake is van de diagnose astma. Bij de RAKKER kinderen (de kinderen met een negatieve familiale belasting voor astma) zal in het RAKKER2 onderzoek op 6/7-jarige leeftijd op dezelfde wijze als bij de PREVASK kinderen de diagnose astma worden gesteld.

De diagnose, astma, is een van de belangrijkste uitkomstmaten voor de vraagstelling van het RAKKER2 onderzoek. Om een objectieve astma diagnose te kunnen stellen dienen de kinderen ten minste de leeftijd van 6 jaar te hebben bereikt. Dit betekent dat de conclusies die in het eerste deel, met betrekking tot de aanwezigheid van astma, zijn getrokken slechts indicatief zijn voor de aanwezigheid van astma in een later stadium.

Met betrekking tot mogelijke implementatie is het van belang inzicht te hebben in de vraag of en in welke mate kinderen met familiale belasting een verhoogd risico hebben om astma te ontwikkelen en dus in aanmerking komen voor meervoudige primaire preventie. Om deze vraag te beantwoorden wordt in de RAKKER2 studie de waarde van 'een familiale belasting voor astma' als voorspeller voor astma, onderzocht.

In een meta-analyse uitgevoerd door onze groep, waarin alle beschikbare gerandomiseerde internationale interventiestudies in geboortecohorten met een positieve familiale belasting zijn vergeleken, is gevonden dat meervoudige primaire preventiegunstige effecten heeft op het ontstaan van astma en is bovendien gevonden dat meervoudige primaire preventie een substantieel grotere kans heeft om tot succes te leiden dan enkelvoudige primaire preventie.

Dit suggereert dat meervoudige primaire preventie kosteneffectief is ten opzichte van enkelvoudige primaire preventie en/of ten opzichte van usual care. In verband met mogelijke implementatie, is het van belang inzicht te hebben in de doelmatigheid van meervoudige primaire preventie van astma bij kinderen. Hierover bestaat nog geen informatie.

Daarom is besloten de vraagstelling voor de tweede fase van de RAKKER studie in een breder perspectief te trekken en te onderzoeken of meervoudige primaire preventie van astma kosteneffectief is ten opzichte van enkelvoudige primaire preventie van astma.

Met behulp van de beschikbare gegevens en met de gegevens die zullen worden verzameld zal de RAKKER2 studie worden uitgevoerd.

Doel van het onderzoek

Doel van de tweede fase van het RAKKER onderzoek is, in het kader van mogelijke implementatie van een meervoudig primair preventie programma voor astma, het verwerven van inzicht in de vraag of en in welke mate kinderen met een familiale belasting voor astma, een verhoogd risico hebben om astma te ontwikkelen. Daarnaast is het in hetzelfde kader van belang te bestuderen of meervoudige primaire preventie kosteneffectief is ten opzichte van enkelvoudige primaire preventie.

Teneinde het kosten-effectiviteitsvraagstuk te kunnen beantwoorden zal gebruik worden gemaakt van het reeds verzamelde materiaal over de eerste twee levensjaren in de PREVASK en RAKKER studie, het verzamelde materiaal op 6-jarige leeftijd in de PREVASK studie, het te verzamelen materiaal op 6-jarige leeftijd in de RAKKER2 studie, alsmede van het verzamelde materiaal met betrekking tot de effectiviteit van alle internationaal beschikbare gerandomiseerde interventie studies ingeboortechorten.

De RAKKER2 studie bevat de volgende vraagstellingen:

1. Wat is de waarde van *een positieve familiale belasting voor astma ' als voorspeller van toekomstig astma en wat is de invloed van belangrijke co-variabelen?
2. Wat is de kosteneffectiviteit van primaire prenataal gestarte meervoudige preventie van astma ten opzichte van primaire prenataal gestarte enkelvoudige preventie van astma?

Onderzoeksopzet

Binnen de School for Public Health and Primary Care/vakgroep Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Maastricht bestaat de onderzoekslijn PREVASK. Focus van deze onderzoekslijn is meervoudige primaire preventie van astma bij kinderen. Meervoudig houdt in dit verband in dat er tegelijkertijd op meerdere aspecten- borstvoeding, vermijden van huisstofmijt-, honden- en kattenallergenen en stoppen met roken - wordt geïntervenieerd. Naast PREVASK bestaan er wereldwijd nog andere onderzoekslijnen waarbij men zich richt op primaire preventie van astma bij kinderen. Echter in de meeste gevallen heeft men zich hier tot één (enkelvoudige) interventie beperkt, wat tot een onderschatting van het effect van interventie zou kunnen leiden. Het PREVASK programma bestaat uit verschillende deelstudies. De in dit kader meest belangrijke studies zijn de PREVASK en de RAKKER studie (tabel 1). Voor de PREVASK studie zijn kinderen met *positieve familiale belasting voor astma* (vader, moeder, broertje en/of zusje met astma) prenataal geïnccludeerd. In het kader van de gerandomiseerde PREVASK trial heeft een deel van de kinderen (n=222) het meervoudige primaire preventieprogramma aangeboden

gekregen, terwijl het andere deel (n=221) fungeerde als controlegroep (tabel 1).

Om antwoord te kunnen geven op de vragen welke kinderen uiteindelijk in aanmerking komen voor meervoudige primaire preventie en of een dergelijk programma kosteneffectief is, is de RAKKER studie toegevoegd. Voor deze studie, een cohort onderzoek, zijn 308 kinderen, zonder eerstegraads familiale belasting voor astma, prenataal geïncubeerd (tabel 1).

Zowel de PREVASK- als de RAKKER-kinderen zijn in de eerste fase prospectief gevolgd tot de leeftijd van twee jaar. Voor de beantwoording van de onderzoeksvragen uit deze eerste fase zijn verschillende benaderingen gekozen. Ter beantwoording van de vraag of en in welke mate kinderen met familiale belasting een verhoogd risico hebben om astma te ontwikkelen en daarmee kandidaat in aanmerking zouden komen voor meervoudige primaire preventie, is in de eerste fase van de RAKKER studie, de PREVASK controle groep (familiaal belaste kinderen die geen andere interventie kregen dan usual care) vergeleken met de RAKKER groep (niet-familiaal belaste kinderen die geen andere interventie kregen dan usual care). Voor de beantwoording van de vraag of het meervoudig primaire preventieprogramma kosteneffectief is (in de eerste twee levensjaren), is rekening gehouden met de prevalentie van familiale belasting voor astma en het relatief risico van familiale belasting ten aanzien de ontwikkeling van astma. Daarvoor is gekozen om een goede heldere afspiegeling van de in de praktijk relevante populatie te creëren.

In de tweede fase zijn de PREVASK-kinderen (de kinderen met een positieve familiale belasting voor astma) gevolgd tot een leeftijd van 6 jaar, waarbij op 6-jarige leeftijd met behulp van spirometrie een objectieve longfunctiemeting is verricht. Samen met de gerapporteerde *aan astma gerelateerde* klachten is vervolgens vastgesteld of er bij de kinderen sprake is van de diagnose astma. Bij de RAKKER kinderen (de kinderen zonder familiale belasting voor astma) wordt in het RAKKER2 onderzoek op 6/7-jarige leeftijd op dezelfde wijze als bij de PREVASK kinderen de diagnose astma gesteld.

De diagnose astma, is een van de belangrijkste uitkomstmaten voor de vraagstelling van het RAKKER2 onderzoek. Om een objectieve astmadiagnose te kunnen stellen dienen de kinderen ten minste de leeftijd van 6 jaar te hebben bereikt. De conclusies die in het eerste deel met betrekking tot de aanwezigheid van astma, zijn getrokken zijn namelijk slechts indicatief voor de aanwezigheid van astma in een later stadium.

Ten behoeve van de mogelijke implementatie van de interventie is het van belang inzicht te hebben in de vraag of en in welke mate kinderen met familiale belasting een verhoogd risico hebben om astma te ontwikkelen en dus in aanmerking komen voor meervoudige primaire preventie. Om deze vraag te beantwoorden wordt in de RAKKER2 studie de waarde van 'een familiale belasting voor astma' als voorspeller voor astma, onderzocht.

In een meta-analyse uitgevoerd door onze groep (1), waarin alle beschikbare gerandomiseerde internationale interventiestudies in geboortecohorten met een positieve familiale belasting zijn vergeleken, is gevonden dat meervoudige primaire preventiegunstige effecten heeft op het ontstaan van astma en is bovendien gevonden dat meervoudige primaire preventie een substantieel grotere

kans heeft om tot succes te leiden dan enkelvoudige primaire preventie. Dit suggereert dat meervoudige primaire preventie kosteneffectief is ten opzichte van enkelvoudige primaire preventie en/of ten opzichte van usual care. In verband met mogelijke implementatie, is het van belang inzicht te hebben in de doelmatigheid van meervoudige primaire preventie van astma bij kinderen. Hierover bestaat nog geen informatie.

Daarom is besloten de vraagstelling voor de tweede fase van de RAKKER studie in een breder perspectief te trekken en te onderzoeken of meervoudige primaire preventie van astma kosteneffectief is ten opzichte van enkelvoudige primaire preventie van astma.

Met behulp van de beschikbare gegevens en met de gegevens die zullen worden verzameld zal de RAKKER2 studie worden uitgevoerd. Van de kinderen met een positieve familiale belasting voor astma zijn de indirecte kosten prospectief verzameld over de leeftijdsperiode 0-2 jaar en retrospectief op 6-jarige leeftijd (*over de afgelopen 3 maanden*). Van de kinderen zonder familiale belasting voor astma zijn de indirecte kosten prospectief verzameld over de leeftijdsperiode 0-2 jaar. Ook bij deze groep worden de indirecte kosten retrospectief verzameld op 6/7-jarige leeftijd (*over de afgelopen 3 maanden*). Over de directe kosten kunnen we van zowel de kinderen met een positieve als een negatieve familiale belasting voor astma over de gehele periode beschikken. Het valt overigens niet te verwachten dat de indirecte kosten sterk zullen fluctueren in jaar 3-6. Dat zal mogelijk wel het geval zijn in jaar 0-2, de periode waarin de gegevens wel prospectief verzameld zijn.

De kosteneffectiviteitanalyse zal op twee manieren worden uitgevoerd, n.l. vanuit een maatschappelijk perspectief en vanuit een *health care perspective*. Om de data op de adequate en objectieve wijze te kunnen analyseren is het van belang ook informatie betreffende de aanwezigheid van astma op 6/7-jarige leeftijd van kinderen met een negatieve familiale belasting, de RAKKER kinderen, te betrekken. Deze gegevens worden in de RAKKER2 studie verzameld. Met de beschikbare gegevens zijn we in staat om met behulp van interpolatietechnieken en regressie-analyse zowel een kosteneffectiviteitsstudie als een *cost-consequence* studie uit te voeren. Gezien het feit dat er nog geen economische evaluaties zijn gedaan op het gebied van meervoudige- versus enkelvoudige primaire preventie, menen wij dat de huidige vraagstelling van toegevoegde waarde is voor de wetenschappelijke kennis en maatschappelijke toepasbaarheid op dit gebied.

Een ander belangrijk punt is het feit dat het uitvoeren van dit soort studies zeer tijdrovend en kostbaar is. Wij hebben op dit moment de beschikking over morbiditeit- en kostengegevens van kinderen met een positieve familiale belasting voor astma in de eerste zes levensjaren. Om de studie te kunnen uitvoeren hoeven we alleen nog de gegevens van de kinderen met een negatieve familiale belasting voor astma (RAKKER2 studie) toe te voegen.

Een van de doelstellingen van de RAKKER2 studie is daarom, middels een kosteneffectiviteitsstudie en een *cost-consequence* studie*, de gegevens uit de eigen populatie (de PREVASK en RAKKER kinderen) en de gegevens van de andere studies uit de meta-analyse te onderzoeken wat de kosteneffectiviteit is van meervoudige primaire preventie ten opzichte van enkelvoudige primaire

preventie.

Tabel 1:

PREVASK onderzoekslijn

TRIAL COHORT

Hoog risico(1) Laag risico(2)

Randomisatie

Interventie (n=222) Controle (n=221)
(n=308)

PREVASK

RAKKER studie

studie

1e fase Prenataal Meting Meting Prenataal

Meting

0 Meting Meting 0 Meting

1 Meting Meting 1 Meting

2 Meting Meting 2 Meting

PREVASK studie RAKKER2

studie

2e fase 3 Meting Meting

4 Meting Meting

5 Meting Meting

6 Meting Meting 6-7 Meting

(1) Hoog risico: kinderen met een positieve familiale belasting voor astma

(2) Laag risico: kinderen met een negatieve familiale belasting voor astma

Referenties

1. Van Schayck CP, et al. Is there any role for allergen avoidance in the primary prevention of childhood asthma? J. Allergy Clin Immunol 2007;119:1223-8.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In dit onderzoek wordt bij minderjarige kinderen m.b.v. een longfunctiemeting vastgesteld of er sprake is van astma. Naast een FEV1 en FVC meting wordt er een reversibiliteitstest m.b.v. salbutamol uitgevoerd. Tenslotte wordt er bij kinderen met 'aan astma gerelateerde' klachten bij wie er geen sprake is van reversibiliteit een histamine provocatietest uitgevoerd. Naar verwachting gaat het hier om 10% van het totaal aantal deelnemende kinderen in de studie (n=30). Bij alle kinderen wordt, ter bepaling van IgE, een vingerprik uitgevoerd. In de bloedspot dat met deze vingerprik wordt verzameld wordt IgE (totaal en specifiek tegen huisstofmijt, kat en hond allergenen) bepaald.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoek zal over het algemeen niet pijnlijk of belastend zijn voor het kind. De risico's van dit onderzoek zullen voor het kind minimaal zijn aangezien de metingen veilig zijn en in het algemeen geen negatieve gevolgen hebben. Bij de histamineprovocatie test kan het kind het benauwd krijgen. Wanneer het kind het benauwd krijgt, dan wordt de test meteen gestopt en krijgt het een luchtwegverwijder toegediend, zodat het snel weer over de benauwdheid heen is. De metingen worden uitgevoerd door mensen die getraind en ervaren zijn. Mocht tijdens het onderzoek blijken dat een en ander toch te belastend is voor het kind, dan wordt het onderzoek direct stopgezet.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Postbus 616
6200 MD Maastricht
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Postbus 616
6200 MD Maastricht
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

In de studie zullen uitsluitend kinderen worden geïncludeerd die aan de eerste fase van het onderzoek hebben deelgenomen (de periode voor de geboorte tot de leeftijd van twee jaar). Voor de eerste fase was het belangrijkste inclusie criterium: geen eerste graads familiale belasting voor astma, oftewel een negatieve familiegeschiedenis voor astma (geen astma bij de biologische vader, moeder, broers en/of zussen).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

In het eerste deel van het onderzoek waren de exclusiecriteria: spontane abortus, miskraam, taalproblemen, gezondheidsproblemen bij de geboorte in die mate dat hospitalisatie noodzakelijk is. In dit tweede deel van het onderzoek zijn er geen extra exclusiecriteria, behalve dat wanneer kinderen niet in staat zijn een longfunctiemeting te ondergaan vanwege serieuze (co-)morbiditeit. Wanneer dit het geval is, zullen ze worden geëxcludeerd van de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 10-02-2009

Aantal proefpersonen: 308

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-02-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL26143.000.08