

Nederlandse samenvatting

In dit proefschrift verwijst het woord 'atopie' naar de aanleg om immunoglobulinen (antistoffen) van het type IgE aan te maken die specifiek gericht zijn tegen stoffen die in de omgeving kunnen voorkomen, zoals huisstofmijt en gras- of boompollen. Als 'atopie' klinisch manifest wordt, kan dit uiteindelijk resulteren in constitutioneel eczeem (ook wel atopische dermatitis genoemd), astma of allergische rhinitis (ook wel allergische rhinoconjunctivitis genoemd, inclusief hooikoorts). Voedselallergieën vallen buiten het bestek van dit proefschrift.

Hoofdstuk 1 beschrijft de achtergrond en de opbouw van dit proefschrift. Kort samengevat richt het onderzoek, zoals beschreven in dit proefschrift, zich op drie verschillende atopische aandoeningen bij kinderen, namelijk: constitutioneel eczeem, astma en allergische rhinitis. Deze atopische aandoeningen vormen onder kinderen een groot gezondheidsprobleem. Het is daarom des te opvallender dat er over deze aandoeningen slechts zeer beperkte cijfers beschikbaar zijn uit de huisartsenpraktijk. Het eerste doel van het onderzoek was dan ook het verkrijgen van valide prevalentiecijfers (hoe vaak komt een bepaalde ziekte voor) van deze drie atopische aandoeningen onder kinderen vanuit de huisartsenpraktijk. Als eerste werd daartoe de bestaande literatuur kritisch doorzocht middels twee *systematic reviews*, waarin twee 'epidemiologische' bronnen gedetailleerd werden bestudeerd. In de eerste *review* werd gekeken naar prevalentiecijfers die waren verkregen middels het afnemen van vragenlijsten op scholen (de zogenoemde prevalentie uit de 'open populatie'). In de tweede *review* werd er gekeken naar prevalentiecijfers die zijn gebaseerd op huisartsendatabases (de zogenoemde prevalentie uit de 'huisartsenpraktijk'). De kennis verkregen uit deze reviews kon vervolgens worden gebruikt om betrouwbaardere prevalentiecijfers te verkrijgen uit de 'NIVEL Zorgregistraties eerste lijn' (NIVEL-database). Deze database maakt gebruik van gegevens die routinematig in de zorg worden verzameld bij het leveren van zorg aan patiënten door zorgprofessionals. Hierbij kan gedacht worden aan gecodeerde diagnoses, gecodeerde recepten en gecodeerde financiële declaraties. In totaal doen 316 Nederlandse huisartsenpraktijken mee aan de onderzoeken die in dit proefschrift zijn beschreven. Deze database bevatte anonieme gegevens van 478,076 verschillende kinderen.

Het tweede doel van het onderzoek was om verschillende karakteristieken van atopische kinderen binnen de Nederlandse huisartsenpraktijk te bestuderen, waarbij de nadruk is gelegd op gediagnostiseerde comorbiditeit, voorgeschreven medicatie en het gerelateerde zorggebruik. Zover onze kennis rijkt, heeft geen enkel ander onderzoek de complete reeks van ziektes en symptomen bestudeerd bij atopische kinderen binnen de huisartsenpraktijk, noch de complete reeks van voorgeschreven medicatie. Ook het zorggebruik kon meer gedetailleerd worden bestudeerd vanuit de 'NIVEL Zorgregistraties eerste lijn'.

In het eerste deel van dit proefschrift ligt de focus dus op het verkrijgen van valide prevalentiecijfers van atopische aandoeningen bij kinderen binnen de huisartsenpraktijk. **Hoofdstuk 2** laat de resultaten zien van een *systematic review* (inclusief een meta-regressieanalyse) waarin de wereldwijde prevalentiecijfers werden berekend van kinderen met constitutioneel eczeem, astma, allergische rhinitis en het hebben van al deze atopische aandoeningen in de 'open populatie'. Om deze prevalentiecijfers te berekenen, maar ook om de onderlinge relaties tussen de drie atopische aandoeningen gedetailleerder te kunnen bestuderen, werd er gebruik gemaakt van data die waren verkregen van kinderen op school middels vragenlijsten. Deze vragenlijsten waren ontwikkeld in het kader van een grote internationale studie: 'International Study of Asthma and Allergies in Childhood' (ISAAC). Gepubliceerde data van zowel officiële als niet-officiële ISAAC-onderzoeksgroepen konden worden gebruikt voor deze review. Om geen relevante wetenschappelijke publicaties te missen werden meerdere online databases systematisch doorzocht, te weten Medline, Pubmed Publisher, EMBASE, Google Scholar en Cochrane Central Register of Controlled Trials. Om de onderlinge relaties tussen de aangegeven aandoeningen te bestuderen, is er gebruik gemaakt van een nieuwe aanpak. Hierbij werd de *risk ratio* (RR) berekend. De RR geeft het risico aan op het hebben van de andere twee atopische aandoeningen, als het kind bekend is met één atopische aandoening. Bijvoorbeeld: als de RR voor astma vijf is, betekent dit dat een kind met astma een vijf keer zo hoog risico heeft op het hebben van constitutioneel eczeem en allergische rhinitis vergeleken met een kind zonder astma. Uiteindelijk werden 31 onderzoeken geïncludeerd in deze review, waarmee in totaal 1.430.329 kinderen uit 102 verschillende landen konden worden geïncludeerd. De berekende wereldwijde prevalentie voor constitutioneel eczeem is 7,88% (95% CI: 7,88-7,89), die voor astma is 12,00% (95% CI: 11,99-12,00) en die voor allergische rhinitis 12,66% (95% CI: 12,65-12,67). De waargenomen prevalentie [1,17% (95% CI: 1,17-1,17)] van het hebben van alle drie de atopische aandoeningen was bijna 10 keer hoger dan wat verwacht had kunnen worden op basis van louter toeval. Voor kinderen met constitutioneel eczeem was de berekende *risk ratio* voor het hebben van de andere twee atopische aandoeningen 4,24 (95% CI: 3,75-4,79), voor kinderen met astma was dat 5,41 (95% CI: 4,76-6,16) en voor kinderen met allergische rhinitis 6,20 (95% CI: 5,30-7,27). Deze resultaten tonen aan dat de ziektes nauw met elkaar zijn verbonden.

In **Hoofdstuk 3** is de ontwikkeling en validatie van een objectieve zoekfilter beschreven die gebruikt kan worden voor het verkrijgen van gegevens uit veel gebruikte online databases zoals PubMed, Ovid (MEDLINE/Embase), Embase.com en Cochrane. Deze zoekfilter moet wetenschappelijke publicaties gaan identificeren die zijn uitgevoerd in, betrekking hebben op of verwijzen naar

'huisartsgeneeskunde'. Om een dergelijk filter te ontwikkelen, moest er eerst een precieze definitie geformuleerd worden van 'huisartsgeneeskunde'. Gebruikmakend van deze definitie konden vervolgens wetenschappelijke publicaties handmatig worden geclassificeerd als zijnde huisartsgeneeskundig relevant of niet. Hierdoor kon een 'referentiestandaard' worden gevormd. Uit deze referentiestandaard werden vervolgens middels specialistische software onderscheidende 'woorden' en 'zinnen' verkregen. Deze mogelijk onderscheidende 'woorden' en 'zinnen' vormden vervolgens de basis voor de ontwikkeling van een zo'n optimaal mogelijke sensitieve en specifieke filter. De ontwikkelde filters werden vervolgens gevalideerd op twee externe validatiestandaarden. De sensitieve filter had uiteindelijk een sensitiviteit van 96,8% met een adequate specificiteit van 74,9%. De specifieke filter had een specificiteit van 97,4% met een adequate sensitiviteit van 90,3%. Beide filters kunnen zowel door huisartsen als wetenschappers worden gebruikt. De kwaliteit van de filters blijkt goed te zijn, vergeleken met andere zoekfilters die ontwikkeld zijn voor andere vakgebieden. Het toepassen van de sensitieve filter voor de systematische review in Hoofdstuk 4 levert een grote mate van efficiëntie op, slechts 37% van de oorspronkelijk (zonder filter) gevonden wetenschappelijke publicaties hoeft nog maar bestudeerd te worden.

De review, zoals beschreven in **Hoofdstuk 4**, vergelijkt zelfgerapporteerde prevalentiecijfers van atopische aandoeningen uit de 'open populatie' (gebaseerd op ISAAC-studies) met de prevalentiecijfers die zijn gebaseerd op huisartsendatabases (diagnoses gesteld door huisartsen). Hiervoor zijn dezelfde online databases gebruikt als in Hoofdstuk 2 om relevante wetenschappelijke publicaties te vinden die prevalentiecijfers geven over constitutioneel eczeem, astma en allergische rhinitis in de huisartsgeneeskundige setting. Vervolgens werden ook alle relevante ISAAC-studies geïncludeerd voor zover deze geografisch gezien overeenkwamen met de geïncludeerde artikelen van de huisartsenzoekopdracht. Een aanzienlijk verschil werd gevonden tussen de jaarprevalenties van atopische aandoeningen bij kinderen in de 'open populatie' versus de 'huisartsenpraktijk'. De jaarprevalentiecijfers in de huisartsenpraktijk en open populatie varieerde van 1,8-9,5% respectievelijk 11,4-24,2% voor constitutioneel eczeem, 3,0-6,5% respectievelijk 12,3-34,2% voor astma en 0,4-4,1% respectievelijk 15,1-37,8% voor allergische rhinitis. Gemiddeld genomen zijn de prevalentiecijfers uit de 'open populatie' dus aanzienlijk hoger dan de prevalentiecijfers die worden gevonden in de 'huisartsenpraktijk'.

De kennis die is verkregen middels de reviews is vervolgens toegepast in **Hoofdstuk 5**. Het doel daarbij was om valide prevalentiecijfers te verkrijgen uit de omvangrijke en representatieve NIVEL-database. De effecten van vier strategieën op prevalentiecijfers van atopische aandoeningen werden daarom bestudeerd: 1) de eerste strategie bestudeert de diagnoses zoals deze daadwerkelijk zijn geregistreerd

in de database van NIVEL, terwijl 2) de tweede strategie extra voorwaarden stelt (een patiëntje moest minstens twee keer de huisarts hebben bezocht en minstens twee keer een relevant recept hebben ontvangen). Strategieën 3) en 4) veronderstellen dat atopische aandoeningen 'chronisch' zouden zijn, gebaseerd op respectievelijk strategie 1 en 2. Voor dit onderzoek werden alle kinderen van 0 tot 18 jaar die geregistreerd stonden in de NIVEL-database in de periode 2002-2014 (met voldoende datakwaliteit) geselecteerd. Gebaseerd op de resultaten van Hoofdstuk 5, geniet strategie 2 de voorkeur. Deze strategie corrigeert voor een deel het risico van overschatting, die het gevolg kan zijn van misclassificatie. Tevens gaat deze strategie er niet van uit dat deze atopische ziektes chronisch zijn. Deze strategie is eenvoudig toe te passen en zal kinderen selecteren met een hogere kans op een klinisch relevante ziekte. Op basis van deze strategie hadden, van de 478.076 geïnccludeerde kinderen uit de NIVEL-database, 28.946 (6,1%) atopisch eczeem, 29.182 (6,1%) astma en 28.064 (5,9%) allergische rhinitis. Slechts 0,26% van de kinderen had alle drie de atopische aandoeningen. Dit is echter een twaalf keer hogere prevalentie dan kon worden verwacht op basis van het toeval.

Samenvattend: het eerste deel van dit proefschrift ondersteunt een nieuwe hypothese dat er een vierde onderscheidende groep atopische kinderen is die alle drie de aandoeningen heeft. Verder tonen de verschillen tussen de twee eerder genoemde epidemiologische bronnen aan dat cijfers verkregen uit de 'open populatie' niet zonder meer kunnen worden geëxtrapoleerd naar de 'huisartsenpraktijk'. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het doen van wetenschappelijk onderzoek of het maken van beleid. Ook huisartsen zullen zich meer bewust moeten zijn van mogelijke misclassificatie van atopische aandoeningen in de dagelijkse praktijk. Deze misclassificatie kan zowel resulteren in een overschatting als in een onderschatting van de prevalentiecijfers betreffende atopische aandoeningen bij kinderen. Om toch valide prevalentiecijfers te verkrijgen uit de huisartsenpraktijk, moet deze potentiële misclassificatie van atopische aandoeningen door huisartsen in hun 'huisartseninformatiesysteem' (HIS) worden aangepakt. De strategie die atopische kinderen selecteert met een hogere kans op klinisch relevante aandoeningen (Hoofdstuk 5), pakt in ieder geval ten dele het risico aan op overschatting. Verder onderzoek zal nodig zijn om atopische aandoeningen te identificeren die zijn gemist of fout zijn geregistreerd in de huisartseninformatiesystemen.

In het tweede deel van dit proefschrift zijn verschillende karakteristieken van atopische kinderen in de huisartsenpraktijk bestudeerd om zo een beter begrip te krijgen van zowel atopische kinderen als van huisartsendatabases. Deze verworven kennis kan vervolgens gebruikt worden om in de toekomst methodes te helpen ontwikkelen die noodzakelijk zijn om de grote hoeveelheid ruwe data

uit huisartsendatabases om te zetten in betekenisvolle en valide data. Voorts kan deze verworven kennis mogelijk helpen bij het identificeren van atopische aandoeningen die zijn gemist of gemisclassificeerd. We zullen ons daarbij richten op door huisartsen gediagnosticeerde comorbiditeit, door huisartsen voorgeschreven medicatie en het gerelateerde zorggebruik. Voor de analyses in Hoofdstuk 6-8 wordt de voorgestelde strategie uit Hoofdstuk 5 toegepast om zo atopische kinderen te selecteren die een grotere kans hebben op een klinisch relevante aandoening. Alle kinderen (0-18 jaar) die in de NIVEL-database staan geregistreerd en van wie routinematig geregistreerde data beschikbaar zijn over het jaar 2014, zijn geselecteerd. Een aanvullende eis was echter een minimale follow-up van 3 jaar (2012-2014) om zo het risico op registratiebias te verkleinen. Uiteindelijk zijn de atopische kinderen gematcht met niet-atopische kinderen binnen dezelfde huisartsenpraktijk, op basis van geslacht en leeftijd.

In **Hoofdstuk 6** zijn de associaties bestudeerd tussen in totaal 404 verschillende symptoom- of ziektediagnoses (ICPC-codes) en de drie atopische aandoeningen. Logistische regressieanalyses werden uitgevoerd waarmee de *odds ratio* (OR) werd berekend. Deze odds ratio is een wetenschappelijke maat die aangeeft hoe sterk de relatie is tussen, in dit geval, een atopische aandoening en een (niet-)atopisch symptoom of een (niet-)atopische ziekte. Als een kind was gediagnostiseerd met één atopische aandoening dan bleek het risico op symptomen, die passen bij een andere atopische aandoening, significant te stijgen terwijl het betreffende kind niet met die andere atopische diagnose geregistreerd staat in het huisartsendossier. Bij niet-atopische comorbiditeit blijken kinderen met constitutioneel eczeem een vergrote kans te hebben op (infectieuze) huidziektes (OR: 1,2-3,4). Luchtwegsymptomen en (infectieuze) luchtwegziektes komen juist significant vaker voor bij kinderen met astma (OR: 2,1-10,3). Kinderen met allergische rhinitis liepen een uitgesproken risico op KNO-gerelateerde symptomen en ziektes (OR: 1,5-3,9). Zowel geslacht als leeftijd verklaarde de verhoogde risico's in deze studie niet.

In **Hoofdstuk 7** zijn in totaal 93 verschillende medicatiegroepen (ATC2-codes) bestudeerd voor hun mogelijke associatie met atopische aandoeningen. Logistische regressieanalyses werden ook hier uitgevoerd om de relaties tussen medicijnen en atopische aandoeningen te bestuderen. Ziektespecifieke prescripties (bijvoorbeeld inhalatoren voor astma) lijken in overeenstemming te zijn met de betreffende NHG-standaarden voor eczeem (M37), astma bij kinderen (M24) en rhinitis (M48). Het bleek echter dat deze ziektespecifieke prescripties ook voorgeschreven worden aan kinderen die niet waren gediagnostiseerd met die specifieke atopische aandoening. Voor eczeem gerelateerde medicatie gold dat 3,7-8,4% van de kinderen met astma of hooikoorts (maar zonder de diagnose eczeem), eczeem gerelateerde medicatie gebruikte tegenover 1,4-3,5% van de niet-atopische kinderen. Ditzelfde patroon is

gezien voor anti-astmamedicatie en hooikoorts gerelateerde medicatie. Kinderen met eczeem of allergische rhinitis (0,8-6,2%) kregen meer anti-astmamedicatie dan de controlegroep (0,3-2,1%). Voor hooikoorts gerelateerde medicatie gold dat 4,7-12,5% van de kinderen met eczeem of astma deze medicatie gebruikte tegenover 2,8-3,1% van de controlegroep. Ook niet-atopisch gerelateerde recepten, zoals laxantia en antibiotica, werden vaker aan atopische kinderen voorgeschreven. Zowel geslacht als leeftijd verklaarde de verhoogde risico's in deze studie niet.

In **Hoofdstuk 8** is het zorggebruik bestudeerd van kinderen die zijn gediagnostiseerd met constitutioneel eczeem, astma, allergische rhinitis en het hebben van alle drie de atopische aandoeningen. Van de kinderen met eczeem bezocht 80% de huisarts in 2014, in tegenstelling tot 67% van de patiënten in de controlegroep (gematchte kinderen zonder één van de atopische diagnoses). Ook 80% van de astmatische kinderen bezocht de huisarts in 2014, in tegenstelling tot 65% van de controlegroep en voor kinderen met allergische rhinitis lag het bezoekpercentage op 82% (controlegroep: 66%). Als een kind alle drie de atopische aandoeningen had, dan lagen de percentages nog hoger (91% versus 68%). Gemiddeld genomen bezoekt een kind met eczeem de huisarts 2,8 keer per jaar (controlegroep: 1,9). Voor astmatische kinderen is dit 3,0 keer per jaar (controlegroep: 1,9) en voor allergische rhinitis ligt de contactfrequentie op 3,2 keer per jaar (controlegroep: 1,9). Als een kind alle drie de aandoeningen had, dan was de contactfrequentie in 2014 4,3 keer per jaar (controlegroep: 2,0). Opmerkelijk genoeg zijn niet-atopische diagnoses de voornaamste reden voor dit toegenomen bezoek aan de huisarts.

Samenvattend: het tweede deel van dit proefschrift onderschrijft ook de hypothese dat er een unieke vierde groep atopische kinderen is die alle drie de aandoeningen heeft. Voorts is er voldoende bewijs om te stellen dat *huisartsen niet al hun atopische kinderen goed in beeld hebben*. Dit geeft dus aan dat er een noodzaak is om kinderen met atopische aandoeningen beter te laten volgen door hun huisarts. Verder lijken routinematig geregistreerde data in huisartseninformatiesystemen, zoals diagnoses en recepten, een rol te kunnen spelen om ongediagnostiseerde atopische kinderen te identificeren. Hiervoor is toekomstig nader onderzoek wel noodzakelijk.

In **Hoofdstuk 9** worden de belangrijkste resultaten van dit proefschrift in een breder perspectief besproken, waarbij de nadruk ligt op de volgende drie onderzoeksvragen: i) Hoe nuttig zijn huisartsenfilters in de dagelijkse praktijk voor huisartsen en wetenschappers? ii) Zijn atopische kinderen adequaat in beeld bij de huisarts? en iii) Is er daadwerkelijk een unieke vierde groep van atopische kinderen die extra aandacht behoeft? In dit hoofdstuk worden tevens praktische handreikingen gedaan voor de dagelijkse praktijk van de huisarts en worden er voorstellen gedaan voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek.