

Vroegtijdige opsporing van astma bij jonge kinderen via de centra voor leerlingenbegeleiding (CLB)

een haalbaarheidsonderzoek

E I N D V E R S L A G

2003-07-22 / 8.0

M. Daelemans, M. Roelants, K. Hoppenbrouwers

Stuurgroep

M. Daelemans, M. Roelants, K. Hoppenbrouwers, P. Vermeire, F. De Baets,
A. Aerts, O. Moens, F. Govaerts, E. Colen, C. Glorieux,
B. Aggoune, R. Van den Broeck, E. De Boever,

Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en
Tuberculosebestrijding vzw, en
Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg vzw

Een onderzoek in opdracht van de Vlaamse Minister van Welzijn, Gezondheid,
Gelijke Kansen en Ontwikkelingssamenwerking

2003



Dit onderzoek werd begeleid door een stuurgroep, bestaande uit de volgende leden:

Dr. Michaëla **Daelemans**,

Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg (VWVJ) vzw

Dhr. Mathieu **Roelants**,

Katholieke Universiteit Leuven, Dienst Jeugdgezondheidszorg

Prof. Dr. Karel **Hoppenbrouwers**,

Katholieke Universiteit Leuven, Dienst Jeugdgezondheidszorg, en

Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg (VWVJ) vzw

Prof. Dr. Paul **Vermeire**,

Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding (VRGT) vzw, en

Universiteit Antwerpen, Afdeling Pneumologie

Prof. Dr. Frans **De Baets**,

Universitair Ziekenhuis Gent, Afdeling Pediatrische Longziekten, en Astmafonds Vlaanderen vzw

Dr. An **Aerts**,

Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding (VRGT) vzw

Dhr. Olaf **Moens**,

Vlaams Instituut voor Gezondheidspromotie (VIG)

Dr. Frans **Govaerts**,

Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen (WVVH) vzw

Mevr. Erika **Colen**,

Astmafonds Vlaanderen vzw, en Astma en Allergie Koepel vzw

Mevr. Christine **Glorieux**,

CLB's van het Gemeenschapsonderwijs

Dr. Belkacem **Aggoune**,

Onderwijssecretariaat van de Steden en Gemeenten van de Vlaamse Gemeenschap (OVSG)

Dr. Ria **Van den Broeck**,

Vormingscentrum van de Vrije Centra voor Leerlingenbegeleiding (VCLB)

Dhr. Erik **De Boever**,

Bond voor Lichamelijke Opvoeding (BVLO)

Met de medewerking van Prof. Dr. Chris De Boeck (UZ Leuven), prof. Dr. Anne Malfroot (AZ-VUB, Jette), Prof. Dr. H. Van Bever (UZ Antwerpen), Prof. Dr. Kristien De Saeger (UZ Antwerpen), Mevr. Katrien Hofkens (Dienst Jeugdgezondheidszorg K.U.Leuven), Mevr. Liza Palfliet, Dr. Alain Mahjoub, Dr. Halewijn De Greve, en Dr. Ruben Vanderlooven (Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg vzw).

M. Daelemans, M. Roelants, K. Hoppenbrouwers. Vroegtijdige opsporing van astma bij jonge kinderen via de centra voor leerlingenbegeleiding (CLB), een haalbaarheidsonderzoek. Studie in opdracht van en gefinancierd door de Vlaamse Minister bevoegd voor Welzijn, Volksgezondheid, Gelijke Kansen en Ontwikkelingssamenwerking.



© 2003, Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding vzw, Eendrachtstraat 56, 1050 Brussel, <http://www.vrgt.be>; en Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg vzw, O-L-Vrouwstraat 42, B-3000 Leuven, <http://www.vwvj.be>

VROEGTIJDIGE OPSPORING VAN ASTMA BIJ JONGE KINDEREN VIA DE CENTRA VOOR LEERLINGENBEGELEIDING (CLB), EEN HAALBAARHEIDSONDERZOEK

M. Daelemans, M. Roelants, K. Hoppenbrouwers

SYNOPSIS

Astma is de meest voorkomende chronische aandoening die de mens treft voor hij de volwassen leeftijd bereikt. In een onderzoek aan de Universiteit Antwerpen in 1995 werd vastgesteld dat de prevalentie van symptomen suggestief voor astma, bij jonge kinderen kan oplopen tot 25%. Ondanks het frequente voorkomen van astma bestaat het vermoeden dat deze aandoening in vele gevallen niet tijdig wordt onderkend. De belangrijkste oorzaak is het weinig specifieke karakter van de symptomen. Er werd de voorbije decennia dan ook ruime aandacht besteed aan de systematische opsporing van astma bij schoolgaande kinderen. Instrumenten die hierbij speciale aandacht kregen zijn vragenlijsten die peilen naar astmasymptomen (ISAAC, *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), en de inspanningstest die astma-symptomen of –verschijnselen kan uitlokken (FRAST, *Free-Running Asthma Screening Test*). Tot nu toe werden beide testen echter vooral gebruikt als meetinstrument. Er is immers nog onvoldoende duidelijkheid over hun waarde om bij individuen astma op te sporen met als doel de eventuele doorverwijzing en behandeling.

In dit verslag beschrijven we een onderzoek naar de haalbaarheid van vroegtijdige opsporing van astma bij jonge kinderen in de Centra voor Leerlingenbegeleiding, en dit in een samenwerkingsmodel met de leerkracht Lichamelijke Opvoeding in het basisonderwijs. Het uitgangspunt is de haalbaarheid van systematische opsporing, waarbij haalbaarheid vanuit twee standpunten wordt bekeken: met name (i) de diagnostiek (de waarde van de instrumenten, is het nuttig om ze te implementeren); en (ii) de uitvoerbaarheid (kunnen we deze instrumenten toepassen om op systematische wijze astma op te sporen). Hiertoe werden beide testen (ISAAC en FRAST) afgenomen in een groep van méér dan 5500 leerlingen van het eerste leerjaar van het basisonderwijs in Vlaanderen (*opsporingsfase*), waarvan er nadien 379 verder werden onderzocht (*valideringsfase*).

ISAAC

Met het onderzoeksluik “ISAAC” (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) worden leerlingen met gekend astma geïdentificeerd, en symptomen suggestief voor astma opgespoord. De vragenlijst werd ingevuld voor 5483 leerlingen (99.1% van de deelnemers), waarvan 307 (5.6%) met “gekend astma”, en 5176 (94.4%) zonder gekend astma. Een positieve ISAAC-test werd opgetekend bij 286 (93.8%) leerlingen met gekend astma en bij 1136 (22.0%) leerlingen zonder gekend astma. Zowel gekend astma als een positieve ISAAC-test komen frequenter voor bij jongens dan bij meisjes. Opvallend is dat voor een betrekkelijk grote groep leerlingen relatief ernstige symptomen worden gerapporteerd (33.9% van de groep met gekend astma; 1.3% van de groep zonder gekend astma).

FRAST

De FRAST (*Free Running Asthma Screening Test*) werd met een geldig resultaat afgelegd door 5146 leerlingen (93.0% van de deelnemers), van wie 280 met gekend astma. De test was positief (een daling van de piekstroom van 15% of meer na inspanning) bij 574 leerlingen (11.2%). De frequentie van een positieve test ligt beduidend hoger bij leerlingen met gekend astma (18.6%) dan bij leerlingen zonder gekend astma (10.7%).

VALIDERING

Aan de hand van hun resultaat in de opsporingsfase werden 379 leerlingen, gelijkmatig verdeeld over vier groepen volgens de mogelijke ISAAC/FRAST scorecombinaties, en waarvan 48 met gekend astma, geselecteerd voor verdere diagnostiek middels een huisbezoek. Deze diagnostiek omvatte een uitgebreide anamnese aangevuld met een huidallergie-test. Een vermoeden van “astma” of “geen astma”, gesteld door een panel van experts, vormt het uitgangspunt voor het berekenen van de diagnostische parameters van de ISAAC, FRAST, of een combinatie van beide. De sensitiviteit varieert van 7 tot 49%, naargelang van het instrument dat wordt getest, waarbij de ISAAC beduidend beter scoort dan de FRAST. De specificiteit varieert van 84 tot 98%, met een gunstigere score voor de FRAST. Het minst gevoelige instrument (de FRAST *en* ISAAC combinatie) is het meest specifieke.

De prevalentie van astmasymptomen (ISAAC) en een positieve inspanningsproef (FRAST) ligt in de lijn van de verwachtingen. De grootteorde is vergelijkbaar met die van andere Vlaamse of Belgische onderzoeken, en wijkt weinig af van deze in de ons omringende landen. De validering van de ISAAC en FRAST toont echter een beeld dat beduidend minder gunstig is dan elders gerapporteerd. Vooral de lage sensitiviteit en – op één uitzondering na – matige specificiteit van de testen of hun combinatie, doen vragen rijzen over hun validiteit om astma op te sporen, met een medische interventie als doel. Er zijn nochtans aanwijzingen dat de groep die ISAAC *en* FRAST positief scoort (“trapsgewijze opsporing”) nauw aanleunt bij de groep leerlingen met gekend astma, maar in de andere groepen zijn er nog relatief veel leerlingen die ook astma zouden kunnen hebben (weinig gevoelig). Vanuit het standpunt (economische) haalbaarheid zal veralgemeende implementatie dus leiden tot nutteloze doorverwijzing van grote aantallen leerlingen. Een uitzondering hierop vormt de ISAAC *en* FRAST combinatie, die echter slechts een kleine fractie van de ongekende astma opspoort. De FRAST vergt een relatief grote tijdsinvestering wanneer toegepast bij alle leerlingen, en wordt organisatorisch complex wanneer beperkt tot leerlingen met een positieve ISAAC. De ISAAC is gemakkelijker te implementeren, maar geen enkele vraag of combinatie van vragen biedt op zich voldoende zekerheid voor doorverwijzing.

Uit extrapolatie van het expertoordeel naar de populatie blijkt dat ongeveer één op vijf leerlingen in het eerste leerjaar *niet gekend astma* heeft. Uit de huisbezoeken blijkt echter dat – naargelang de doelgroep – tot 20% van de leerlingen zonder gekend astma wél medicatie gebruiken die er suggestief voor is. Een belangrijke fractie van het grote aantal leerlingen met “niet gekend astma” blijkt dus wel door de huisarts gekend te zijn. De geschatte *totale prevalentie* van astma (gekend en niet gekend) is relatief hoog ($\pm 25\%$), en overstijgt degene die over het algemeen door andere onderzoekers wordt vermeld. Dit is waarschijnlijk een methodologisch verschil, en betekent niet noodzakelijk dat astma in Vlaanderen meer voorkomt dan elders. De prevalentie van astmaklachten – zoals vastgesteld door de ISAAC – ligt immers in de lijn van de ons omringende landen.

BESLUIT EN AANBEVELING

Op basis van de diagnostische eigenschappen van de ISAAC en FRAST kunnen we moeilijk aanbevelen om deze onderzoeken, met ISAAC en/of FRAST, in de toekomst op systematische wijze toe te passen bij alle leerlingen van het eerste leerjaar. Anderzijds bevestigt dit onderzoek het vermoeden dat ademhalingsklachten (en vermoedelijk ook astma) vaak voorkomen bij jonge kinderen, en noopt de onrustbarend hoge prevalentie tot opvolging van deze problematiek. De eerste stappen in die richting werden reeds genomen door het opzetten van een website die de omgeving van kinderen (leerkracht, ouders) sensibiliseert, en symptomen die astma suggereren in de aandacht brengt (een project van de Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg, in samenwerking met de Koning Boudewijnstichting). De bereikte doelgroep en de doelmatigheid van deze strategie zijn echter nog niet gekend. Binnen de programmatorische preventie, kan een selectie van enkele ISAAC vragen (een piepende of fluitende ademhaling, al dan niet bij inspanning, scoorde het best) of een

gelijkaardige korte vragenlijst eventueel een startpunt zijn voor verdere opvolging. De eventuele gevolgen van een gedaalde piekstroom bij inspanning op het fysiek prestatievermogen van leerlingen, verdienen zeker ook de aandacht van leerkrachten, CLB-artsen en verpleegkundigen. Tenslotte dient de impact van astma-suggestieve klachten en/of een gedaalde piekstroom bij inspanning op de levenskwaliteit, de schoolloopbaan en gezondheid op langere termijn verder onderzocht te worden in longitudinaal opgezet onderzoek.

AFKORTINGEN EN DEFINITIES

ISAAC,	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
FRAST,	Free Running Asthma Screening Test
ECRHS,	European Community Respiratory Health Survey
BHR,	Bronchiale Hyperreactiviteit (ook Bronchiale Hyperresponsiviteit genoemd)
PEF,	Piekstroom
PEFR,	Relatieve piekstroom (percentage van een basiswaarde)
FEV1,	Eensecondewaarde
FEV1R,	Relatieve éénsecondewaarde (percentage van een basiswaarde)
CLB,	Centra (centrum) voor Leerlingenbegeleiding
NHLBI,	National Heart, Lung and Blood Institute
NIH,	National Institutes of Health
ATS,	American Thoracic Society
GINA,	Global Initiative for Asthma
EGKS,	Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal
IUATLD,	International Union Against Tuberculosis and Lung Disease

wheezing

Een belangrijk symptoom bij astma is *“wheezing”*. Deze term, die stamt uit de engelse taal, maakt deel uit van het medische jargon, en wordt ook in dit verslag veelvuldig gebruikt. *“Wheezing”* duidt op het typische geluid dat optreedt bij een vernauwing van de luchtwegen (bv. tijdens een aanval van astma). Dit geluid wordt het best omschreven als een piepende, fluitende of hijgende ademhaling. In het kader van de ISAAC studie werd *“wheezing”* vertaald als *“piepen of fluiten in de borstkas”* (5).

I N H O U D

SYNOPSIS	3
AFKORTINGEN EN DEFINITIES	6
INHOUD	7
INLEIDING	10
 DEEL I: INSTRUMENTEN OM ASTMA OP TE SPOREN	 11
Astma, bronchiale hyperreactiviteit, en inspanningsastma: definities	11
Instrumenten voor opsporing van astma bij kinderen	13
Vragenlijsten	13
“challenge tests”	14
De diagnose van astma en de keuze van een gouden standaard	15
De ISAAC vragenlijst	16
De ISAAC astmamodule	16
Gevalideerde vertalingen	17
Resultaten van de astmamodule (ISAAC Fase I)	17
Videovragenlijst	18
Vergelijkbaar onderzoek in Vlaanderen	19
Astmasymptomen bij volwassenen	20
Determinanten	20
Diagnostische waarde van de ISAAC astma module	21
De inspanningstest (FRAST)	22
De bronchiale respons na inspanning	22
Randvoorwaarden	23
Selectie van leerlingen en exclusiecriteria	23
Vorbereiding op de test	24
Aard, intensiteit en tijdsduur van de Inspanning	24
Tijdstip van de testafname	25
Ademhalingscontrole	25
Omgevingsfactoren (klimaat en milieu)	25
Meting van de reactie	26
Instrument	26
Tijdstip van de meting	27
Criterium	27
Prevalentie van een positieve test	28
Diagnostische waarde van de inspanningsproef	28
Opvolging van kinderen met een positieve test	29
Longitudinale opvolging	29
Vergelijking met andere instrumenten	29
Besluit	30
 DEEL II: HAALBAARHEIDSONDERZOEK VAN VROEGTIJDIGE OPSPORING VAN ASTMA	 31
Inleiding	31
Doelstellingen	31
Materiaal en methode	31
Studieopzet en onderzoeksplan	32
Onderzoeksplan	32

Onderzoeksverloop	32
Standaardisering	33
Steekproef	33
Selectie van leerlingen	33
Opsporingsonderzoek	33
Valideringonderzoek	34
Omvang van de steekproef	34
Ethisch comité, informed consent, waarborging van de anonimiteit	34
Instrumenten	35
Socio-demografische vragenlijst	35
ISAAC	35
FRAST	36
Inspanningstest	37
Piekstroom	37
Positieve test	37
Valideringsonderzoek	38
Anamnese	38
Huidallergologisch onderzoek	38
Expertpanel	40
Gegevensverwerking en statistische analyse	40
Statistische modellen	40
Resultaten	42
Rekrutering en deelname	42
Samenstelling van de steekproef	43
Geslacht en Leeftijd	43
Gestalte	44
Woonplaats	44
Sociale achtergrond	44
Niet ingevulde vragen	45
Het beroepsstatuut als indicator voor het gezinsinkomen	45
ISAAC Vragenlijst	47
Alle leerlingen	47
Positief testresultaat	48
Ernst van de symptomen	48
Leerlingen met gekend astma	48
Positief testresultaat	49
Ernst van de symptomen	50
Gebruik van geneesmiddelen	50
Leerlingen zonder gekend astma	50
Positief testresultaat	51
Ernst van de symptomen	51
FRAST	52
Deelname aan de inspanningstest	52
De piekstroom vóór en na inspanning	53
Positieve inspanningstest	55
Ernst van de daling	57
Klachten tijdens het uitvoeren van de inspanning	57
De FRAST in relatie tot de ISAAC	57
Individuele ISAAC vragen	58
Validering van de ISAAC en FRAST	60
Selectie, rekrutering en deelname	60

Huisbezoek met anamnese en huidtesten	61
Persoonlijke anamnese	61
Gebruik van medicatie	62
Familiale anamnese	63
Huidtesten	63
Expertpanel	64
Diagnostische waarde van de ISAAC en FRAST	65
Prevalentie van astma in Vlaanderen	67
Samenvatting met onderzoekplan	68
Determinanten van astma	69
Sociale achtergrond	69
Geografisch	70
Organisatie van de inspanningstest	72
De aanwezigheid van personeel	72
Tijdsduur van de testafname	72
Weersomstandigheden en plaats van uitvoering	73
Accommodatie	73
Neerslag	73
Luchtvochtigheid	73
Veiligheid	73
Capita selecta	74
Betrouwbaarheid van de schriftelijke vragenlijst	74
Evaluatie van kinderen met ernstig astma in de valideringsfase	74
Concordantie tussen de ISAAC en de mondelinge anamnese	74
Leerlingen met een negatieve opsporing en positieve validering	75
De prevalentie van allergie in Vlaanderen	75
Bespreking	76
Representativiteit van de steekproef	76
Prevalentie van een positieve ISAAC en FRAST	77
International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)	77
Free Running Asthma Screening Test (FRAST)	79
Concordantie tussen FRAST en ISAAC	80
Valideringsonderzoek	81
Sensitiviteit en specificiteit	81
Predictieve waarde	81
Diagnostische waarde	82
Leerlingen met gekend astma	82
Gouden standaard	82
Huidtesten	83
Haalbaarheid	83
Een simulatie	84
Tijdsinvestering	84
Aanvaardbaarheid	85
De prevalentie van astma in Vlaanderen	85
Gekend astma	85
Ernstig astma	86
Vervolgtraject	86
Besluit	87
REFERENTIES	88
BIJLAGE	91

VROEGTIJDIGE OPSPORING VAN ASTMA BIJ JONGE KINDEREN VIA DE CENTRA VOOR LEERLINGENBEGELEIDING (CLB)

EEN HAALBAARHEIDSONDERZOEK

INLEIDING

Astma is de meest voorkomende chronische aandoening die de mens treft voor hij de volwassen leeftijd bereikt (1-3). Voor Vlaanderen zijn er geen prevalentiecijfers beschikbaar die de ganse regio bestrijken. In enkele studies in de provincie Antwerpen werd vastgesteld dat de prevalentie van symptomen suggestief voor astma, bij jonge kinderen kan oplopen tot 25% (4-6). Er zijn bovendien aanwijzingen dat de prevalentie onderhevig is aan een seculaire toename (2,7,8). De symptomen en de klachten bij jonge kinderen verdwijnen vaak tijdens de puberteit, maar kunnen terug opduiken op volwassen leeftijd, om dan meestal levenslang te blijven (2,3).

Astma komt in de USA méér voor in de lagere sociale lagen van de bevolking, en gaat bij schoolgaande kinderen samen met een toegenomen absentisme (gemiddeld genomen twee maal meer dan het nationaal gemiddelde voor alle kinderen)(2,9).

Ondanks het frequente voorkomen van astma bestaat het vermoeden dat deze aandoening in vele gevallen niet tijdig wordt onderkend (10-13). Schattingen van het aantal kinderen met astma, door hun arts niet gekend, lopen zelfs op tot 10% (14). Belangrijke oorzaken zijn het ontbreken van een duidelijke en sluitende definitie voor epidemiologisch onderzoek, en het weinig specifieke karakter van de symptomen. Hoewel overlijden door astma vandaag eerder zeldzaam is, vooral bij kinderen en jongeren, kan vroegtijdige opsporing en behandeling nochtans een aanzienlijke verbetering van de prognose en de levenskwaliteit betekenen. Er werd de voorbije decennia dan ook ruime aandacht besteed aan de systematische opsporing van astma bij schoolgaande kinderen (7,9,11-40). Instrumenten die hierbij speciale aandacht kregen zijn vragenlijsten die peilen naar astmasymptomen (ISAAC, *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, 41,42; en de ECRHS, *European Community Respiratory Health Survey*, 43), en de inspanningstest of FRAST (*Free-Running Asthma Screening Test*). Met de inspanningstest, die op eenvoudige wijze kan worden toegepast bij grote groepen kinderen, wordt een bronchiale vernauwing uitgelokt door gewilde blootstelling aan een prikkel (i.c. inspanning). De FRAST is een aantrekkelijke optie omdat deze inspeelt op een fysiologische definitie van (inspannings)astma, en in mindere mate met de nadelen van een vragenlijst (compliance, betrouwbaarheid van de antwoorden) te kampen heeft. Vragenlijsten hebben als belangrijke voordeel dat ze een relatief goedkoop en gemakkelijk te implementeren instrument zijn.

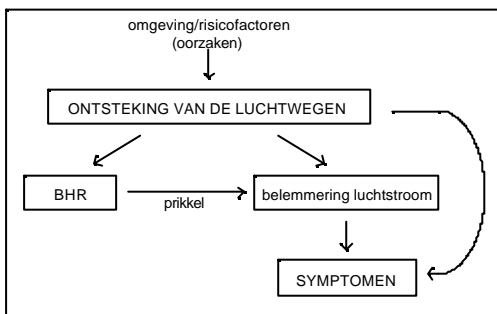
In dit rapport wordt verslag uitgebracht van een onderzoek waarin de mogelijkheden van systematische opsporing van astma bij jonge kinderen geëxploreerd worden. Concrete doelstellingen zijn (i) het evalueren van de waarde van een vragenlijst (ISAAC) en inspanningstest (FRAST) voor de opsporing van niet gekend astma bij leerlingen van het eerste leerjaar van het basisonderwijs, en (ii) haalbaarheid van systematische opsporing van astma met deze twee instrumenten via de centra voor leerlingenbegeleiding.

Deel I: Instrumenten om astma op te sporen

ASTMA, BRONCHIALE HYPERREACTIVITEIT, EN INSPANNINGSASTMA: DEFINITIES

Er is geen algemeen aanvaarde **definitie van astma** voorhanden. Dit is zowel toe te schrijven aan de complexe en niet geheel ontrafelde etiologie, als aan de grote variatie van symptomen waarmee de aandoening zich uit, maar die er niet steeds specifiek voor zijn (11).

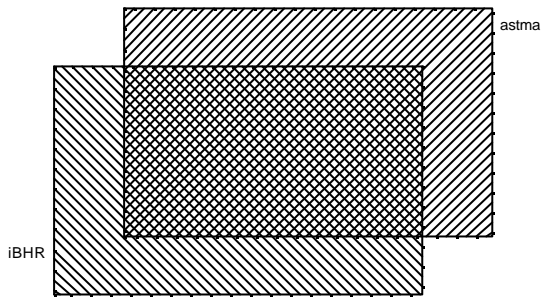
Het *National Heart, Blood and Lung Institute* (NHLBI) van de *National Institutes of Health* (NIH) in de Verenigde Staten van Amerika, hanteert als werkdefinitie "een chronisch inflammatoire aandoening van de luchtwegen die bij vatbare individuen terugkerende episoden van wheezing, kortademigheid, een beklemmend gevoel in de borstkas en hoest (vooral 's nachts en in de vroege ochtend) veroorzaakt. Deze perioden gaan over het algemeen gepaard met een variabele obstructie van de luchtwegen die meestal omkeerbaar is, zij het spontaan, zij het met medicatie. De inflammatie versterkt eveneens de bestaande overgevoeligheid van de luchtwegen aan een aantal stimuli" (figuur 1)(1).



Figuur 1 : Schematische voorstelling van de NHLBI werkhypothese. De symptomen zijn het rechtstreekse gevolg van de inflammatie, of worden er indirect door veroorzaakt via een belemmering van de luchstroom al dan niet na contact met een geschikte prikkel (BHR = Bronchiale Hyperreactiviteit) (1).

Klinisch wordt astma meestal gedefinieerd als terugkerende episoden van wheezing of hoesten die astma doen vermoeden en niet door een andere ziekte worden veroorzaakt (1,10). Vooral een nachtelijke droge hoest en wheezing, die versterkt of uitgelokt worden door inspanning, virale infecties of geïnhaleerde allergenen en chemische substanties, zijn zeer suggestief voor astma. Het sleutelement voor de definitieve diagnose is de vaststelling van de – ten minste gedeeltelijk omkeerbare – obstructie bij longfunctiemeting, hetzij met een spirometer (1), hetzij met een piekstroommeter (10). Geen enkele van deze elementen is op zich voldoende om de diagnose te stellen, en andere oorzaken moeten dan ook worden uitgesloten.

Omwille van de chronisch ontstoken mucosa zijn de luchtwegen overgevoelig aan bepaalde prikkels. Het gevolg is een buitensporige reactie – meestal een vernauwing van de luchtwegen met een verminderde luchstroom bij uitademing — wanneer het individu met één van deze prikkels in aanraking komt. Dit verschijnsel wordt omschreven als **bronchiale hyperreactiviteit** (BHR), en is een belangrijk – doch exclusief noch essentieel — kenmerk van astma. Het venndiagram in figuur 2 illustreert de relatie tussen het voorkomen van astma en BHR in de populatie.



Figuur 2: De relatie tussen astma, BHR veroorzaakt door inspanning (iBHR), en inspanningsastma onder de vorm van een venniagram. Alleen in het dubbel gearceerde gebied is er sprake van inspanningsastma.

In het geval deze reactie wordt uitgelokt door inspanning spreken we van inspannings-BHR (iBHR) bij asymptomatische personen en van **inspanningsastma** bij personen die eveneens kenmerken van een astma-aanval (wheezing, hoest) vertonen (figuur 2). Zuivere BHR t.g.v. inspanning impliceert dus de afwezigheid van symptomen. Hieruit blijkt reeds dat met een inspanningsproef zonder bijkomend onderzoek uitsluitend inspannings-BHR wordt opgespoord (44). Zou het venndiagram in figuur 2 proportioneel zijn, dan is de gevoeligheid van een test die astma opspoort door een aanval van inspanningsastma uit te lokken maximaal de oppervlakte van het dubbel gearceerde gebied gedeeld door dit van het astma gebied.

INSTRUMENTEN VOOR OPSPORING VAN ASTMA BIJ KINDEREN

De belangrijkste instrumenten voor systematische opsporing hangen nauw samen met de hoger beschreven definitie van astma en bronchiale hyperreactiviteit. De sleutelementen zijn de terugkerende episodes met typische symptomen en obstructie van de luchtwegen. Naar de symptomen wordt wel eens gerefereerd als het subjectief criterium, omdat ze in de praktijk gebaseerd zijn op subjectieve klachten van de patiënt. Omwille van het episodisch karakter kunnen deze in vele gevallen niet door de clinicus worden geobserveerd, en moet hij voortgaan op het verhaal van de patiënt. De omkeerbare luchtwegobstructie wordt daarentegen beschouwd als een objectief criterium, omdat dit functioneel kan worden gemeten. De obstructie komt echter eveneens voor in episodes, zodat de meting in de praktijk moeilijk haalbaar is. Dit wordt opgevangen door het uitlokken van een obstructie, door de patiënt op gecontroleerde wijze bloot te stellen aan een prikkel.

Voor systematische opsporing en epidemiologisch onderzoek wordt het subjectieve criterium vertaald naar een vragenlijst die peilt naar suggestieve symptomen, en het objectieve criterium naar een "challenge" test die op grote schaal kan worden toegepast. Deze twee types instrumenten worden in de twee volgende paragrafen verder uitgediept.

Wegens het ontbreken van een sluitende definitie kan op dit ogenblik geen enkele test worden aangeduid als de gouden standaard voor astma. Een standaard is nochtans onontbeerlijk om de waarde van de opsporingsinstrumenten te beoordelen. In de derde en laatste paragraaf van dit hoofdstuk gaan we in op dit probleem en worden mogelijke alternatieven aangebracht.

Vragenlijsten

In de jaren '60 van de vorige eeuw verschenen de eerste vragenlijsten die peilen naar astma en symptomen suggestief voor astma. Ze werden ontwikkeld door instanties zoals de *Medical Research Council* (MRC) in het Verenigd Koninkrijk (45), de Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal (EGKS, 46), de American Thoracic Society, samen met de Division of Lung Diseases van het *National Heart, Blood and Lung Institute* (de ATS-DLD-78 vragenlijst, 47), en de *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD, 48). Het ontbreken van een strikte definitie van astma bemoeilijkte echter de vergelijking van prevalentiecijfers uit verschillende bronnen. Om die reden werden het voorbije decennium een aantal wetenschappelijke initiatieven opgezet om, althans voor epidemiologische doeleinden, tot een éénduidige definitie te komen zodat intra- en internationale vergelijking mogelijk werd. De vragenlijsten zijn allemaal opgebouwd rond het centrale element "wheezing" (41-43). De belangrijkste initiatieven zijn de *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC, 41,42), gericht op kinderen van 6 – 7 jaar en jongeren van 13 – 14 jaar, en de *European Community Respiratory Health Survey*, (ECRHS, 43) voor volwassenen.

Sinds de start van de ISAAC studie werden er een aantal pogingen ondernomen om deze vragenlijst – die een epidemiologisch instrument is – toe te passen voor opsporing en doorverwijzing van kinderen en jongeren met astma (14,31-40,49). Dit gebeurde ofwel (i) door een gevoelige uitbreiding van het aantal vragen (14,49), ofwel (ii) door het gebruik van een andere formulering van deze vragen (31,32,40). Voor de leeftijdsgroepen die overeenkomen met het basisonderwijs in Vlaanderen worden de vragen aan de ouders gericht, bij oudere leeftijdsgroepen aan de jongeren zelf. Elk van de genoemde auteurs kwam tot het besluit dat de ISAAC, al dan niet in gewijzigde vorm, een geschikt opsporingsinstrument is.

Een belangrijk nadeel van vragenlijsten is de zogenaamde "recall bias" (het subject moet zich de symptomen – als die al voorkwamen – ook herinneren), die eventueel kan leiden tot onderdiagnose.

Voor de opsporing van astma kan het aspecifieke karakter van de symptomen leiden tot relatief veel vals positieve resultaten, en de moeilijkheid om de symptomen te herkennen en correct te interpreteren, tot relatief veel vals negatieve resultaten.

In dit onderzoek wordt gekozen om de astma module van de ISAAC vragenlijst als dusdanig te gebruiken. Deze keuze ligt voor de hand: (i) het is een internationaal aanvaard wetenschappelijk instrument dat reeds op grote schaal werd toegepast (zie verder); (ii) het aantal vragen (acht) van de astma module is beperkt, zodat eventuele inpassing in de CLB vragenlijst tot de mogelijkheden behoort; (iii) er is een gevalideerde Nederlandstalige versie beschikbaar (5); (iv) er is binnen de stuurgroep van dit project ervaring met het gebruik van de vragenlijst (P. Vermeire); (v) er is bijzonder veel materiaal beschikbaar waaraan we het resultaat van dit onderzoek kunnen toetsen, zowel in Vlaanderen (5) als internationaal (41,42); en (vi) tenslotte is er weinig variatie in de vragenlijsten die in de wetenschappelijk literatuur zijn terug te vinden.

“Challenge tests”

Challenge tests zijn gebaseerd op het hoger beschreven principe van bronchiale hyperreactiviteit (BHR). BHR kan anamnestic worden vastgesteld (hoest, wheezing, dyspnoe, of een beklemmend gevoel na contact met een bepaalde prikkel) of door middel van een “challenge” test, die de reactie van de luchtwegen op het toedienen van de prikkel meet. De prikkel kan van chemische aard zijn (*farmacologische challenge* zoals histamine en methacholine, of rook, allergenen, koude lucht,...) of uitgelokt worden door een inspanning van voldoende hoge intensiteit (= *exercise challenge* of inspanningsproef). Bij de farmacologische “challenge” is de relatie met astma eerder controversieel. Deze “challenge” is duidelijk gevoeliger voor de opsporing van BHR, maar de inspannings-“challenge” is er meer specifiek voor. Inspanning is een meer fysiologische prikkel dan histamine of methacholine (50,51) en zou als enige (inspannings-) astma van andere longpathologie kunnen onderscheiden (44,51,52). Voeg daarbij dat (i) de inspanningsproef minder invasief is dan de histamine-challenge (kleiner risico); (ii) er in de doelgroep (jonge kinderen) geen tegenaanwijzingen zijn om de vereiste inspanning (> 80% van de maximale hartfrequentie gedurende 6 minuten) te leveren (44); en (iii) een histamine- of methacholine-challenge de aanwezigheid van speciaal getraind personeel en een speciale geïnformeerde toestemming van de ouders vereist, dan geniet de inspanningsproef voor systematische opsporing bij kinderen de voorkeur. Deze testmethode sluit meer aan bij de realiteit waarmee kinderen met (inspannings)astma te maken hebben (27), en kan relatief gemakkelijk in het schoolcurriculum ingepast worden (les lichamelijke opvoeding).

Het effect van de prikkel wordt door de meeste kinderen duidelijk (subjectief) ervaren onder de vorm van het tijdelijk optreden van hoger beschreven symptomen, maar dit is niet altijd het geval. Het objectief vaststellen van de vernauwde luchtwegen en afgenomen luchtstroom gebeurt met een piekstrommeting (PEF) of met spirometrie (FEV₁, ...)(44). Een belangrijke voordeel van de piekstroom ten opzichte van een longfunctiemeting is dat de piekstroommeter een goedkoop instrument is, en eenvoudig in gebruik. Een nadeel is dat de gemeten waarde afhankelijk is van het toestel dat wordt gebruikt. Wanneer de relatieve piekstroom (afname of toename t.o.v. de basiswaarde gemeten vóór de inspanning) wordt gemeten heeft het toestel echter geen of slechts weinig invloed op het resultaat.

Deze argumenten hebben geleid tot de keuze van een inspanningstest (FRAST), om bij vatbare leerlingen een bronchiale vernauwing uit te lokken. Deze reactie wordt objectief vastgesteld door middel van een piekstrommeting, vóór en na de inspanning.

De diagnose van astma en de keuze van een gouden standaard

De diagnose van astma wordt vaak gesteld op basis van een anamnese en klinisch onderzoek, en bevestigd door longfunctieonderzoek (1,2). Deze informatie zal de clinicus in de meeste gevallen doen besluiten of (proef)therapie al dan niet is aangewezen. Wegens het ontbreken van een sluitende definitie biedt geen enkele van deze elementen – hetzij afzonderlijk, hetzij gecombineerd – voldoende garanties voor de diagnose van astma. Slechts een eventueel gunstig effect van de proeftherapie zal tot voortgezette behandeling doen besluiten (10). Omwille van de nog steeds controversiële berichten over – al dan niet – nadelige neveneffecten van astmathherapie (1,2), kan dit uiteraard niet op grote schaal worden toegepast als gouden standaard in een onderzoek naar de waarde van potentiële opsporingsinstrumenten. Het zou immers noodzakelijk zijn om ook een groep gezonde kinderen aan de behandeling bloot te stellen.

Enkele minder geschikte alternatieven zijn:

- (i) het gebruik van vragenlijsten als gouden standaard voor de diagnostische waarde van “challenge” tests en omgekeerd (7,11,19-22,24-27,29,50). Dit is omstreden omdat het gebruik van het ene instrument als gouden standaard impliceert dat het andere instrument overbodig is. Vragenlijsten en “challenge” tests meten mogelijk ook een complementair aspect van astma (zie ook figuur 2), zodat de ene test niet geschikt is om de andere te beoordelen (53-55).
- (ii) het testen van de instrumenten bij leerlingen met gekend astma. Deze benadering heeft als belangrijke nadeel dat een leerling met astma die adequaat wordt behandeld, klachtenvrij kan zijn. Het geeft evenmin informatie over het nut van de opsporing van niet gekend astma, wat de echte doelstelling is.
- (iii) verdere opvolging van kinderen met een positieve test. Dit geeft een onvolledig beeld van de diagnostische procedure, wegens het ontbreken van informatie over de vals negatieve resultaten.

Om die reden wordt altijd gebruik gemaakt van een imperfecte (niet gouden) standaard om de vermoedelijke “diagnose” te stellen. Standaarden die worden gebruikt zijn (combinaties van) (i) een meer uitgebreide vragenlijst, (ii) anamnese door een arts, (iii) klinisch onderzoek, (iv) “challenge” testen, (v) longfunctiemeting, Deze informatie wordt meestal voorgelegd aan een ervaren clinicus of aan een panel van experts, die besluiten of verdere opvolging en eventuele behandeling (vermoeden van astma) is aangewezen. Niet elke standaard kan evenwel op grotere schaal worden toegepast. Vooral het klinisch onderzoek en alternatieve challenges, zoals een farmacologische challenge met histamine of methacholine, zijn hiervoor minder geschikt.

In deze studie wordt gebruik gemaakt van een gestandaardiseerde uitgebreide anamnese en huidallergisch onderzoek door een arts middels een huisbezoek. Het schriftelijke resultaat van dit huisbezoek wordt blind voorgelegd aan een panel van vier kinderpneumologen (expertpanel).

Tenslotte willen we er op wijzen dat – in tegenstelling tot instrumenten voor epidemiologisch onderzoek – het hier een instrument voor de opsporing, doorverwijzing en nadien eventuele behandeling van individuen betreft. In het eerste geval dient de testuitslag voor het beschrijven van de incidentie, prevalentie, en onderzoek van determinanten en risicofactoren, en volstaat meestal kennis van de diagnostische waarde. In het tweede geval zijn de gevolgen voor individu en maatschappij te belangrijk om de implicaties van onder- of oververwijzing naast zich neer te leggen. Het individueel beoordelen van de dossiers door ervaren klinici garandeert maximale aansluiting bij het normale traject van diagnose in de klinische praktijk.

DE ISAAC VRAGENLIJST

De *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (kortweg ISAAC) is een grootschalig internationaal wetenschappelijk initiatief dat tot doel heeft om het ontstaan en voorkomen van astma en allergieën tijdens de kindertijd in kaart te brengen. De studie verloopt in meerdere fasen, waarvan er momenteel drie volbracht of gestart zijn (41,42).

De voornaamste doelstelling van **fase I** was het in kaart brengen van astma en allergieën – meer bepaald het beschrijven van de prevalentie van astma, allergische rhinitis en eczeem – aan de hand van een eenvoudige vragenlijst. Deze fase is ook het uitgangspunt voor verder onderzoek naar seculaire trends, door herhaling van de survey (zie fase 3), en naar de invloed van levensstijl, omgeving, genetische en medische factoren. De 156 centra uit 56 landen die aan het onderzoek meewerkten, zijn er in geslaagd om 721601 schoolgaande¹ kinderen (6 – 7 jaar) en jongeren (13 – 14 jaar) bij het onderzoek te betrekken. Op enkele uitzonderingen na bedroeg de respons in alle centra meer dan 80%. De leeftijdsgroep 6 - 7 jaar was een optioneel studieonderdeel, dat toch nog door 91 centra uit 38 landen bij 257800 kinderen werd uitgevoerd. In 99 deelnemende centra (304794 jongeren) werd na de schriftelijke vragenlijst bij dezelfde 13 – 14 jarige jongeren ook een videovragenlijst afgenomen. De video toonde 5 sequenties met astmasymptomen in verschillende graden van ernst. Aan de jongeren werd gevraagd of zij zich met één of meer sequenties konden identificeren. ISAAC fase I werd uitgevoerd in de eerste helft van de jaren negentig, en afgerond (t.t.z. de doelstellingen behaald) in 1997 (41,42).

In **fase II** werd een meer diepgaand onderzoek uitgevoerd, bij een kleinere steekproef, in een beperkt aantal centra (36 centra in 22 landen). Het instrumentarium, in fase 1 nog beperkt tot een eenvoudige vragenlijst, werd hiervoor aangevuld met een aantal zogenaamde "objective markers", zoals een uitgebreide vragenlijst, klinisch onderzoek, huidtesten, serum IgE, genetisch onderzoek, bronchiale hyperreactiviteit, en blootstelling aan allergenen (bv. door stof verzameling). De voornaamste doelstellingen zijn onderzoek naar het verband tussen de ISAAC kernvragen van de eerste fase (= subjectieve klachten) en deze meer objectieve testen, de analyse van potentiële risicofactoren, en het exploreren van nieuwe hypothesen naar de etiologie van astma en allergieën bij kinderen. Het veldwerk van deze fase is nog maar net afgerond, en er zijn nog geen resultaten beschikbaar.

De **derde fase** is een directe opvolger van fase 1, met als instrument dezelfde kernvragen, aangevuld met een module omgevingsfactoren. De voornaamste doelstellingen zijn het vaststellen van de eventuele tijdstrend door de meting in een aantal fase I-centra te herhalen, het betrekken van nieuwe landen en centra bij het onderzoek, en het testen van enkele hypothesen die in de eerste fase werden gegenereerd (vooral met betrekking op het leefmilieu). Het veldwerk van de derde fase werd in de periode 2001-2002 uitgevoerd, en er zijn nog geen resultaten beschikbaar.

De ISAAC astmamodule

Voor het onderzoek naar de opsporing van astma bij jonge kinderen is vooral het instrument van de eerste fase van belang, meer bepaald de kernvragen van de astmamodule (tabel 1). De volledige vragenlijst bestaat uit 3 modules die peilen naar astma (module 1), allergische rhinitis (module 2) en atopisch eczeem (module 3). De astmamodule is opgebouwd rond het centrale element "wheezing"

¹ Om voldoende uniformiteit te waarborgen stipuleerde het ISAAC protocol expliciet dat de rekrutering via scholen diende te gebeuren

en bevat ten minste de acht kernvragen uit tabel 1. In de leeftijdsgroep 13 – 14 jaar zijn de vragen gericht aan de jongere, in de leeftijdsgroep 6 – 7 jaar aan de ouders van de leerling (41).

Gevalideerde vertalingen

Het vertalen van de term “*wheezing*” vormt een specifiek probleem voor het opstellen van een internationale astmavragenlijst. In het Nederlands, noch in de meeste andere niet-Engelse talen, is hiervoor een goede term beschikbaar. De terminologie kan nochtans een belangrijke impact hebben op de symptoomperceptie van de respondent, en dus ook op de gerapporteerde prevalentie. In het ISAAC-protocol werd dit opgevangen door strikte richtlijnen uit te vaardigen voor validering van de vertaalde vragenlijst: (i) vertaling door vertalers die vertrouwd zijn met astma terminologie, (ii) het toetsen van de gekozen termen bij de lokale gemeenschap (artsen, kinderen, ouders, experts), eventueel met behulp van een video die de symptomen laat zien, (iii) terug vertalen van de vragenlijst naar het Engels door een onafhankelijke vertaler, en (iv) testen van de vragenlijst met een pilotstudie (56).

In het Antwerpse ISAAC-onderzoekscentrum werd “*wheezing*” (gevalideerd) vertaald als “piepen of fluiten in borstkas”. Tabel 1 toont de volledige vertaalde astmamodule zoals die ook in dit onderzoek werd gebruikt. Noteer dat de vragenlijst vooral gericht is op symptomen en niet op een diagnose. In de “Vlaamse” ISAAC (4,5) werden de kernvragen uitgebreid met twee vragen naar het voorkomen van astma en het gebruik van astmamedicatie tijdens de voorgaande 12 maanden (zie ook de sectie “materialen en methoden” voor de volledige vragenlijst).

Tabel 1: Kernvragen (1 – 8) van de ISAAC astmamodule voor 6 – 7 jarige leerlingen (gevalideerde vertaling, 5)

1. Heeft uw kind ooit piepen of fluiten in de borstkas gehad? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Neen INDIEN U DEZE VRAAG MET "NEE" HEEFT BEANTWOORD, GA DAN VERDER MET VRAAG 6
2. Heeft uw kind in de laatste 12 maanden piepen of fluiten in de borstkas gehad? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Neen INDIEN U DEZE VRAAG MET "NEE" HEEFT BEANTWOORD, GA DAN VERDER MET VRAAG 6
3. Hoeveel aanvallen van piepen of fluiten in de borstkas heeft uw kind in de laatste 12 maanden gehad? <input type="radio"/> Geen <input type="radio"/> 1 tot 3 <input type="radio"/> 4 tot 12 <input type="radio"/> meer dan 12
4. Hoe vaak gemiddeld werd de slaap van uw kind in de laatste 12 maanden gestoord door piepen of fluiten in de borstkas? <input type="radio"/> nooit <input type="radio"/> minder dan één nacht per week <input type="radio"/> één of meer nachten per week
5. Was het piepen in de borstkas in de laatste 12 maanden ooit zo erg dat uw kind tussen twee ademhalingen hoogstens twee woorden kon zeggen? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Neen
6. Heeft uw kind ooit astma gehad? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Neen
7. Heeft uw kind in de laatste 12 maanden tijdens of na een inspanning piepen in de borstkas gehad? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Neen
8. Heeft uw kind in de laatste 12 maanden 's nachts een droge hoest gehad zonder dat dit gepaard ging met een verkoudheid? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Neen

Resultaten van de astmamodule (ISAAC Fase I)

In de eerste helft van de jaren negentig (ISAAC fase 1) varieerde de wereldwijd gerapporteerde prevalentie van *wheezing tijdens de laatste 12 maanden* (vraag 2) van 4.1% tot 32.1% bij 6 – 7 jarige kinderen en van 2.1% tot 32.2% bij 13 – 14 jarigen (41,42). In ongeveer twee derde van de centra die beide leeftijdsgroepen onderzochten was de prevalentie het hoogst in de leeftijdsgroep 13 – 14 jaar.

Wanneer we de deelnemende landen rangschikken naargelang de prevalentie², vinden we het Antwerpse ISAAC-centrum (7.3% van de 6 – 7 jarigen en 12.1% van de 13 – 14 jarigen) voor beide leeftijdsgroepen ongeveer in het midden van de verdeling terug (5,42). Tabel 2 geeft een overzicht van de antwoorden op de kernvragen van de astmamodule bij 6 – 7 jarige kinderen in de Europese regio, Canada, Australië en Nieuw-Zeeland (resultaten per centrum).

De prevalentie van frequente (vraag 3; vier aanvallen of méér in het afgelopen jaar) en ernstige symptomen (vragen 4, gestoorde slaap, en 5, beperkt in spreken) zijn goed gecorreleerd met de prevalentie van *wheezing* tijdens de laatste 12 maanden, en de proportie kinderen waarbij het *wheezen* ernstig of frequent was varieerde weinig. Een uitzondering hierop zijn de landen die de hoogste prevalentie voor *wheezing* tijdens laatste 12 maanden rapporteren, waar ernstige symptomen relatief minder frequent zijn (vooral het Verenigd Koninkrijk, Canada, Australië en Nieuw-Zeeland). Volgens een gangbare hypothese wordt dit toegeschreven aan een beter astma management in deze landen (41). Deze hypothese wordt onderzocht in Fase II van de ISAAC-studie.

Astma ooit (vraag 6) wordt gerapporteerd voor 1.4 – 27.2% van de 6 – 7 jarigen en 1.6 – 28.2% van de 13 – 14 jarigen; en voor *wheezing bij inspanning* (vraag 7) is de spreiding in deze leeftijdsgroepen respectievelijk 1.6% tot 16.5% en 2.3% tot 43.4% (41,42). Beide komen minder voor bij 6 – 7jarigen dan bij 13 – 14 jarige jongeren.

Een nachtelijke droge hoest is over het algemeen het frequentst gerapporteerde symptoom, en wordt in de leeftijdsgroep 6 – 7 jaar aangegeven voor 5.9 – 39.5% van de populatie, versus 4.0 – 42.3% bij 13 – 14 jarigen (41,42).

De grote variatie in gerapporteerde cijfers vinden we zowel terug tussen landen als tussen centra die tot hetzelfde land of regio behoren (tabel 2). Uit een geaggregeerde analyse – met een statistisch model dat rekening houdt met variatie binnen en tussen landen – blijkt evenwel een consistent grotere variatie tussen landen dan binnen een bepaald land (41). In de globale analyse van ISAAC Fase I werd nog geen rekening gehouden met het landelijke of stedelijke karakter van de lokale onderzoekssetting. Om organisatorische reden gebeurde de rekrutering in de meeste centra eerder in een stedelijke dan landelijke omgeving, zo ook in Vlaanderen, waar de regio Antwerpen (stad en zuidelijke stadsrand) werd bevestigd (5).

Een andere opvallende vaststelling is de bijzonder hoge prevalentie in Engelssprekende landen, ongeacht hun geografische situering, en in Latijns Amerika. Hiervoor is niet direct een verklaring voorhanden. Het kan – voor de Engelssprekende landen – slechts ten dele worden toegeschreven aan het hoger aangehaalde problemen om de typische astmasymptomen te vertalen, omdat het fenomeen wordt bevestigd met de videovragenlijst (zie volgende paragraaf) waar de vertaling veel minder belang heeft. In deze landen is er ook een eerder hoge prevalentie voor droge hoest, een term die (althans naar het Nederlands) eenvoudig te vertalen is (41,42).

Videovragenlijst

De videovragenlijst geeft een vergelijkbaar beeld, maar de prevalentie van gerapporteerde symptomen (t.t.z. het aantal jongeren dat zich kon identificeren met de symptomen die in de video werden getoond) ligt over het algemeen lager dan bij de vergelijkbare schriftelijke vragen. De symptomen die in de videosequenties werden getoond waren wel ernstiger dan die van de schriftelijke vragenlijst (o.m. *wheezing* in rust). Het is immers moeilijk om milde symptomen goed visueel en auditief weer te geven (41,42).

² resultaten geaggregeerd per land (gewogen gemiddelden van alle centra in een bepaald land). Dit verschilt van tabel 2, die de

Tabel 2: Resultaten* van de *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* astmamodule (vragen 1, 2, 6, 7, en 8) bij 6 – 7 jarige kinderen in onderzoekscentra in de regio Europa, Canada, Australië, en Nieuw Zeeland.

land	onderzoekscentrum	aantal	wheezing ooit	wheezing laatste 12 m.	ooit astma	wheezing bij inspanning	droge hoest
BE	Antwerpen	6533	19.0	7.3	4.2	3.6	14.8
FR	Pessac	3202	18.3	8.1	9.3	3.3	16.4
DE	Greifswald	2853	16.2	7.2	2.9	3.8	8.0
DE	Munster	3739	27.2	9.6	4.1	6.0	13.5
UK	Sunderland	1864	29.5	18.4	22.9	13.5	28.0
AT	Salsburg	3658	21.3	9.7	4.2	5.7	16.4
AT	Urfahr-umgebung	2129	17.9	7.7	3.3	4.6	10.4
GR	Athene	1654	17.7	7.6	5.4	2.4	12.8
IT	cremona	1392	18.7	5.7	6.4	1.0	12.9
IT	emilia-romagna	4472	25.3	7.4	6.9	1.5	16.1
IT	Empoli	1434	29.3	8.7	7.8	1.0	19.2
IT	Firenze	1138	28.1	9.9	8.8	2.5	19.8
IT	Torino	1429	21.0	6.4	7.6	1.4	17.7
IT	Milaan	3616	22.2	7.0	9.1	2.2	22.6
IT	Rome	4027	23.6	7.2	10.3	1.8	18.2
IT	Verona	2076	23.2	7.4	11.7	3.2	16.1
IT	Viterbo	1231	22.9	6.7	8.4	1.5	16.0
PT	Lissabon	2143	27.3	13.1	8.3	6.7	26.3
PT	Funchal	1797	33.4	14.7	17.5	11.4	34.9
PT	Portimo	1189	22.0	11.0	6.2	4.6	22.0
ES	Almeria	3349	29.4	10.1	7.3	5.3	19.1
ES	Bilbao	3019	19.6	8.0	10.1	4.7	15.9
ES	Cartagena	3335	25.8	8.4	6.2	3.1	16.0
ES	Castellón	3594	17.5	4.7	4.3	2.1	8.5
ES	Pamplona	2996	11.6	3.5	4.3	1.5	9.7
ES	Valencia	3940	21.9	6.2	6.2	2.9	11.5
PL	Krakow	2264	25.9	14.3	4.1	4.9	25.1
PL	Poznan	2710	17.3	8.1	1.3	2.9	13.0
SE	Stockholm/Uppsala	3029	24.2	10.0	8.0	6.2	14.6
LT	Kaunas	1878	11.1	4.6	0.9	1.8	3.2
LT	Panevezys	1176	10.0	4.2	1.7	3.1	6.9
LT	Siauliai	1341	9.2	4.0	0.9	2.5	6.3
LV	Riga	3003	17.3	7.3	1.6	2.2	7.8
EE	Tallinn	3070	19.0	9.3	1.4	1.6	11.7
AL	Tirana	2981	13.5	7.6	3.1	4.8	9.3
GE	Kutaisi	3356	21.0	9.3	4.5	4.5	8.7
GE	Tbilisi	3414	19.4	5.9	1.8	2.1	5.4
CA	Hamilton	3337	33.1	20.1	17.2	10.7	27.7
CA	Saskatoon	2418	26.4	14.1	11.2	8.1	21.5
AU	Melbourne	2840	40.7	27.2	28.6	15.8	32.2
AU	Perth	2192	37.0	22.0	28.4	15.3	29.7
AU	Sydney	2804	35.2	22.3	24.4	12.5	26.7
NZ	Auckland	3526	37.4	22.5	23.8	14.8	27.5
NZ	Bay of Plenty	2681	40.7	24.0	25.7	15.9	28.9
NZ	Christchurch	3318	43.2	27.2	28.4	19.2	32.2
NZ	Hawke's Bay	3338	43.0	27.0	28.3	17.7	30.7
NZ	Nelson	1868	32.5	18.7	17.6	13.2	21.1
NZ	Wellington	3838	42.5	25.1	30.8	16.9	31.1

BE, België – FR, Frankrijk – DE, Duitsland – UK, Verenigd Koninkrijk – AT, Oostenrijk – GR, Griekenland – IT, Italië – PT, Portugal – ES, Spanje – PL, Polen – SE, Zweden – LT, Litouwen – LV, Letland – EE, Estland – AL, Albanië – GE, Georgië – CA, Canada – AU, Australië – NZ, Nieuw-Zeeland.

*Resultaten beschikbaar op de ISAAC webpagina <http://isaac.auckland.ac.nz/> – toegang op 21/03/2003

Vergelijkbaar onderzoek in Vlaanderen

Het Provinciaal Instituut voor Hygiëne heeft in 1999 in twee Mechelse regio's het voorkomen van ademhalingsklachten bij leerlingen van het lager onderwijs (6 – 12 jaar) onderzocht (6). De

resultaten per centrum weergeeft, en beperkt is tot de regio's Europa, Canada, Australië en Nieuw -Zeeland.

prevalentie (respectievelijk in Zuid-Mechelen en Nekkerspoel) van *wheezing ooit* (26.5% en 18.7%), *wheezing afgelopen 12 maanden* (12.3% en 7.1%), en *wheezing bij inspanning* (5.9% en 3.7%) was van dezelfde grootteorde als bij 6 – 7 jarige leerlingen in de regio Antwerpen (tabel 2); die van astma ooit (6.5% en 6.8%) en een *nachtelijke droge hoest* (24.5% en 17.1%) lag er wat hoger.

Astmasymptomen bij volwassenen

In 15 landen (in West Europa, Noord Amerika, Australië en Nieuw-Zeeland) – waaronder België – die aan de ISAAC Fase I studie deelnamen, werd ook fase I of II van de European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) uitgevoerd. De ECRHS studie was gericht naar volwassenen (20 – 44 jaar) en bevatte ook de vraag naar wheezing tijdens de voorbije 12 maanden. Er is een duidelijk verband tussen de prevalentie wheezing bij de 13 – 14 jarigen uit de ISAAC studie en die in het ECRHS onderzoek (zowel op het niveau van de landen als van de individuele centra), dat echter ten dele is toe te schrijven aan de erg hoge prevalentie die in beide onderzoeken werd opgemeten in Engelssprekende landen (57). De prevalentie van wheezing is over het algemeen hoger in het ECRHS onderzoek dan in de ISAAC studie, maar bij de prevalentie van astma ooit en astma ooit voor de leeftijd van 14 jaar (ECRHS fase II), is dit omgekeerd. Zo werd ook in Antwerpen twee maal meer wheezing opgemeten bij volwassenen (16.2 tot 27.0%, afhankelijk van het geslacht en de woonomgeving), dan bij 13 – 14 jarigen (10.7 tot 12.3%); en minder of ongeveer evenveel “astma ooit” (4.7 tot 8.2% bij volwassenen versus 5.7 tot 8.8% bij jongeren) (4). Dit kan het gevolg zijn van onderrapportering (“recall bias”, men herinnert het zich niet meer), of wijzen op een cohort effect, hetzij omwille van een reële toename van de prevalentie, of omwille van een gewijzigde diagnostische praktijk (57).

Determinanten

Hoger werden reeds twee determinanten van positieve antwoorden op de ISAAC vragenlijsten beschreven: (i) de prevalentie van klachten ligt over het algemeen hoger bij 13 – 14 jarige jongeren dan in de groep 6 – 7 jarigen; en (ii) regionale verschillen, met een opmerkelijk hogere prevalentie in Engelssprekende landen. Andere potentieel belangrijke determinanten zijn (iii) het geslacht en (iv) omgevingsfactoren.

De oorzaak van het *leeftijdseffect* werd binnen de ISAAC studie niet geheel opgehelderd. Het kan gaan om een toename van het aantal kinderen met klachten, of om een cohort effect – bv. omwille van gewijzigde omgevingsklimaat waarin kinderen opgroeien – , maar het kan ook het gevolg zijn van een andere methodologie bij 6 – 7 jarigen (oudervragenlijst) dan bij 13 – 14 jarigen (zelf in te vullen vragenlijst)(5,58). Longitudinaal onderzoek buiten de ISAAC wijst op het bestaan van zowel een leeftijdstrend (tot aan de adolescentie is het aantal nieuwe kinderen met symptomen groter dan het aantal kinderen waarbij de symptomen verdwijnen, zodat de prevalentie toeneemt met de leeftijd), als een cohort effect (seculaire toename)(57,59).

Geslachtsverschillen zijn afhankelijk van de leeftijd. In de leeftijdsgroep 6 – 7 jaar hebben meer jongens dan meisjes klachten, bij 13 – 14 jarigen is dit omgekeerd of wordt een vergelijkbare prevalentie opgemeten (5). Na de puberteit zijn klachten meer frequent bij meisjes, wat wordt toegeschreven aan een groter aantal gevallen van persisterende astma (59).

Hoewel *regionale verschillen* een taalkundig artefact kunnen zijn (zie hoger), zijn ze vermoedelijk ook het gevolg van het *omgevingsklimaat* waarin de kinderen lokaal opgroeien. Binnen de Europese regio werd een hogere prevalentie opgemeten in West-Europa dan in Zuid- en Oost-Europa (tabel 2), en ook buiten Europa ligt de prevalentie over het algemeen hoger in welvarende landen (41,42,57).

Deze internationale trend lijkt in strijd met de gangbare theorie dat astma wordt veroorzaakt door luchtverontreiniging, en is een belangrijke voedingsbodem voor alternatieve hypothesen over het

ontstaan van astma, zoals de beschermende invloed van infecties op jonge leeftijd (57). In de Antwerpse regio werden ook geen verschillen opgemeten tussen kinderen en jongeren uit het stedelijke gebied en die uit de stadsrand. Bij volwassenen was de prevalentie wel hoger in de stadskern, wat het gevolg kan zijn van meer langdurige blootstelling (4). In het onderzoek dat het Provinciaal Instituut voor Hygiëne uitvoerde in Mechelen lag de prevalentie van de meeste symptomen wel significant hoger in de geïndustrialiseerde zone (Zuid) dan in het controlegebied (Nekkerspoel)(6).

Diagnostische waarde van de ISAAC astma module

Bij het beoordelen van de diagnostische waarde van de ISAAC astmamodule duiken hoger aangehaalde problemen van de keuze van een gouden standaard weer op. Het onderzoek van Jenkins *et al.* (60) is het enige waar de diagnose door een arts als referentie werd gebruikt. De sensitiviteit en specificiteit van huidige astmaklachten ("tijdens de voorbije 12 maanden") als merker voor astma waren respectievelijk 85% and 81%. Wanneer een farmacologische *challenge* of inspanningstest de gouden standaard is, ligt de sensitiviteit beduidend lager (respectievelijk 47 en 46%), maar is er een gevoelige toename van de specificiteit (respectievelijk 92 en 88%)(61).

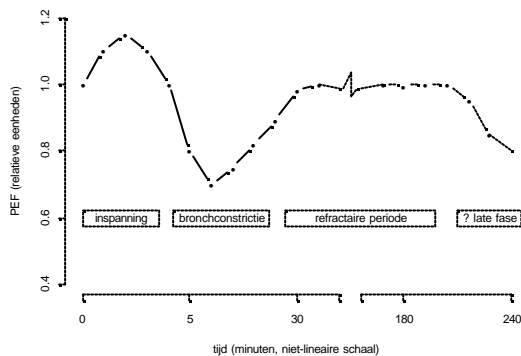
DE INSPANNINGSTEST (FRAST)

De **FRAST** (*Free Running Asthma Screening Test*) is een opsporingstest voor inspanningsastma die bij vatbare individuen een bronchospasme uitlokt. De test bestaat uit een basale longfunctiemeting (piekstroom of éénsecondewaarde), 6 minuten hardlopen aan ten minste 80 tot 90% van de maximale hartfrequentie, en een tweede longfunctiemeting 5 tot 10 minuten na het beëindigen van de inspanning. Een afname van de piekstroom of éénsecondewaarde van ten minste 10 of 15% wordt over het algemeen als een positief testresultaat beschouwd (zie ook hoger). In deze paragraaf gaan we in op het verloop van de test en de randvoorwaarden om een geldig testresultaat te bekomen.

De bronchiale respons na inspanning

Het verloop van een astma aanval ten gevolge van een inspanning kan in vier fasen worden opgedeeld (figuur 3) (62-64):

1. Inspanningsfase: de persoon doet een inspanning van voldoende hoge intensiteit om inspanningsastma uit te lokken. Tijdens deze fase zijn er geen symptomen waarneembaar en zal eerder een bronchodilatatie (met toename van de piekstroom en éénsecondewaarde) optreden.
2. Vroege-fase respons: kort na het beëindigen van de inspanning treden de eerste symptomen van bronchiale vernauwing op (hoesten, wheezing, kortademigheid, beklemmend gevoel). De piekstroom (PEF) en éénsecondewaarde (FEV₁) dalen met méér dan 10% t.o.v. de basale waarde, gemeten vóór de inspanning. Het effect is maximaal 5 tot 10 minuten na de inspanning en herstelt zich spontaan, zodat 30 tot 60 minuten later terug de basale toestand bereikt wordt.
3. Refractaire periode: er is een refractaire periode tijdens dewelke er relatieve immuniteit is tegen inspanningsastma. Deze periode kan tot 3 uur na de inspanning aanhouden (62,64). Atleten met inspanningsastma gebruiken dit fenomeen om zichzelf te "beschermen" tijdens de eigenlijke prestatie door voordien intens te trainen (en zo inspanningsastma uit te lokken). Omwille van de refractaire periode wordt een inspanningsproef bij voorkeur afgenomen bij kinderen die tijdens de uren voordien geen (te) grote lichamelijke inspanning hebben gedaan. Verondersteld wordt dat de refractaire periode veroorzaakt wordt door (i) depletie van histamine en andere mediators, of (ii) door de secretie van prostaglandines. De eerste hypothese is weinig waarschijnlijk omdat MAST cellen voor en na de inspanning evenveel mediators zouden bevatten (63).
4. Late-fase respons: er werd eveneens een late respons beschreven (4 tot 10 uur na de inspanning), maar dit fenomeen is slecht gekend. De kans bestaat dat dit de spontane dagelijkse fluctuaties in het functioneren van de longen weerspiegelt (63,65).



Figuur 3: Schematische voorstelling van de pulmonaire respons bij inspanningsastma (PEF = piekstroom).

Randvoorwaarden

De FRAST is een veldtest bij uitstek, maar heeft als grote nadeel dat de klimatologische omstandigheden niet steeds vergelijkbaar zijn (open lucht of gymzaal, seizoen, temperatuur en vochtigheid). Ook in het onderzoeksopzet zijn van de ene studie tot de andere kleine verschillen waar te nemen (testafname, criterium, ...). Het is dan ook niet verwonderlijk dat de prevalentie van een positieve test sterk kan verschillen naargelang van de bron. In deze paragraaf bespreken we de randvoorwaarden om een geldige testuitslag te bekomen.

Selectie van leerlingen en exclusiecriteria

Het is voor een algemeen screeningsonderzoek uitermate belangrijk dat er op een veilige manier een geldig testresultaat bekomen wordt. Daarom worden kinderen voor wie het niet aangewezen is de vereiste inspanning te leveren (6 minuten aan ongeveer 80% van de maximale hartfrequentie) (bv. cardiale pathologie, ...) of die vermoedelijk de gestelde norm niet zullen behalen (bv. orthopedische problemen) van het onderzoek uitgesloten of op een alternatieve manier onderzocht (52). Kinderen die zich niet geheel fit voelen de dag van het onderzoek (9) of die daags voordien met een luchtweginfectie te kampen hadden (16) kunnen voor onderzoek naar een latere datum verwezen worden.

In die gevallen waar er geen (zichtbare) tegenaanwijzingen zijn voor de inspanningsproef hanteren de meeste onderzoekers de basale piekstrommeting (of éénsecondewaarde) als criterium. Een basale waarde hoger dan 60% (51) tot 75% (27,50,66) van de — op basis van leeftijd, geslacht en lengte — voorspelde éénsecondewaarde, of hoger dan 60% (18), 70% (7), of 80% (16) van de voorspelde piekstroom, wordt door de meeste onderzoekers als het minimum voor deelname beschouwd. Kinderen die niet aan dit criterium voldoen worden van de studie uitgesloten en doorverwezen voor verder onderzoek. Het is opvallend dat de uitsluiting van kinderen die een vooropgestelde norm niet behalen, steeds gebeurt in onderzoeken met de FEV1 als longfunctiemaat, en slechts sporadisch in studies met de piekstroom als maatstaf. De reden hiervoor ligt vermoedelijk in het ontbreken van goede en betrouwbare referentiewaarden voor de piekstroom (1).

In onderzoeksverband stellen sommige auteurs als bijkomende voorwaarde dat de kinderen enkele uren voorafgaand aan de inspanningsproef geen astmamedicatie gebruiken (26,27,67), en zich onthouden van lichamelijke inspanning (9,50,52). Voor de opsporing van niet gekende astma is enkel dit laatste (geen lichamelijke inspanning) van belang, vermits men ervan mag uitgaan dat deze kinderen geen anti-astmatische therapie volgen. Een testafname vlak na een speeltijd waarin de

kinderen zeer actief geweest zijn zou, omwille van de refractaire periode, de gevoeligheid van de FRAST in negatieve zin kunnen beïnvloeden.

Uiteraard is — in studieverband — ook een geïnformeerde toestemming van de ouders noodzakelijk. Voor de systematische opsporing van kinderen met niet gekende astma zijn eveneens duidelijke exclusiecriteria noodzakelijk om te bepalen wie al dan niet aan astma lijdt.

Vorbereiding op de test

Piekstroommetingen zijn sterk afhankelijk van de medewerking van het kind en de manier waarop het tijdens de meting uitblaast (68). Motivatie en het op voorhand aanleren van een correcte manier van blazen lijkt een minimale voorwaarde om een betrouwbare meting te bekomen. Dit kan gebeuren bij het afnemen van de basale metingen, of door enkele dagen op voorhand de kinderen ermee vertrouwd te maken. In het onderzoek van Johansson et al. (29) werden de kinderen op voorhand met een videoreportage uitgebreid ingelicht over het verloop van testprocedure.

Aard, intensiteit en tijdsduur van de Inspanning

De keuze van de vorm, duur en intensiteit van de inspanning wordt bepaald door het vermogen om een inspanningsbronchospasme uit te lokken, wat recht evenredig staat tot het geventileerde volume. Een ventilatievolume van 35-45 ml/kg/min. (18,26,27) zou hiervoor volstaan. Dit stemt overeen met ongeveer 60% van de maximale zuurstofopname (VO_2Max)(1,51), en wordt bereikt bij een inspanning die — afhankelijk van leeftijd en geslacht — de hartslag doet toenemen tot 170-180 slagen per minuut (ongeveer 80% van de maximale hartfrequentie voor de beoogde leeftijdsgroep)(16,17,22,30,69). Eens de gewenste intensiteit bereikt moet deze ten minste 4 minuten worden aangehouden (50).

Hardlopen is de meest geschikte vorm van inspanning, omdat hierbij het snelst de beoogde norm (hartslag, ventilatie) wordt gehaald (69). Dit is belangrijk omdat bij een langzame toename van de werklust de proefpersoon eigenlijk een "opwarmingsperiode" doormaakt, wat het uitlokken van de bronchiale reactie kan temperen. Ook kan bij een langdurige inspanning (bv. pas na 5-6 minuten aan de beoogde intensiteit die 4 minuten moet worden aangehouden) de proefpersoon in de refractaire fase komen. Andere inspanningen zoals de loopband (met helling) en fietsergometer hebben dan weer als voordeel dat de omstandigheden waarin de test plaatsheeft (temperatuur en vochtigheid van de ingeademde lucht) beter gecontroleerd kunnen worden, en eenvoudige monitoring van de hartslag mogelijk is (52,69-71). Alternatieve inspanningsprovocaties zoals een loopband en submaximale steptest werden — mits strikte opvolging van de intensiteit — wel met succes aan de FRAST getoetst (69,72).

In de praktijk gebeurt de opvolging van de geleverde inspanning door een telemetrische monitoring van de hartslag (type POLAR®)(19,27,67), of door de pols te nemen vóór en na de inspanning (bij een steekproef)(16,18,22). Het ventilatievolume en de zuurstofopname kunnen ook indirect berekend worden uit de afstand die kinderen in een welbepaalde tijd afleggen (27), maar deze methode zou niet erg nauwkeurig zijn.

Uit de publicaties die hiervan melding maken blijkt dat nagenoeg alle kinderen de vooropgestelde norm overschrijden indien hen gevraagd wordt zo snel mogelijk te lopen (17,28). Eventueel wordt er gebruik gemaakt van een "leider" die het tempo aangeeft (24), visuele observatie en verbale aanmoediging van de leerlingen (niet erg praktisch)(13,23,29) of een hartslagmeter die een continu geluidssignaal geeft wanneer de hartslag een vooringestelde norm overschrijdt.

Op een paar uitzonderingen na (9,12,19) vermelden de meeste publicaties een inspanning (hardlopen) van 6 minuten, waardoor de beoogde hartslag gedurende ten minste 4-5 minuten wordt aangehouden.

Tijdstip van de testafname

Een vergrote diurne variatie in de piekstroom is kenmerkend voor astmatici en wordt zelfs gebruikt om het effect en de efficiëntie van een behandeling op te volgen (1,10). De PEF is over het algemeen 's ochtends lager dan vlak na de middag (1). Hoewel dit niet werd bewezen kan men zich afvragen in welke mate de basiswaarde — gemeten vóór de inspanning — het testresultaat kan beïnvloeden. Praktisch gezien is de vroege ochtend het meest geschikt: de luchttemperatuur is het laagst, en het activiteitsniveau van de kinderen het gemakkelijkst te controleren (testen vóór de speeltijd; vermijden van lichamelijke actieve bezigheden in de klas).

Ademhalingscontrole

Zowel de American Thoracic Society (ATS, 52) als de European Respiratory Society (ERS, 70) raden tijdens de inspanning het gebruik van een neusclip aan, dit om ademhaling door de mond (en een maximaal effect) te bewerkstelligen. Een nasaal ademhalingspatroon voorkomt deels de uitdroging van de bronchiale mucosa doordat de lucht in de neus reeds wordt opgewarmd en verzadigd met vocht (26,52,70). Ondanks deze aanbevelingen werd, met uitzondering van Haby et al. (26,27), in geen enkel veldonderzoek van de FRAST een neusclip gebruikt. Daartegenover staat dat bij een toenemende inspanning, zoals bij hardlopen, het normale ademhalingspatroon overgaat van nasaal naar oraal. Een al dan niet bewuste neusademhaling bij kinderen met inspanningsastma, zelfs bij een intense inspanning, kan echter niet uitgesloten worden.

Omgevingsfactoren (klimaat en milieu)

Naarmate we van een warm, vochtig klimaat (zomer) overgaan naar een koudere drogere omgeving (winter), neemt het effect van de inspanning toe (64). Ook uit de pathogenese kunnen we afleiden dat de vochtigheid, en in mindere mate de temperatuur, rechtstreeks verband houden met inspanningsastma, en dus ook met de opsporing ervan.

De ATS (52) en ERS (70) bevelen aan om inspanningsastma slechts op te sporen indien het watergehalte van ingeademde lucht lager is dan 10 mg/L. Deze grenswaarde volstaat, en een strengere norm qua temperatuur en luchtvochtigheid zou geen noemenswaardige meerwaarde opleveren (52). Ook West et al. (50) konden de gevoeligheid van de inspanningsproef niet opdrijven door droge lucht te gebruiken. Tabel 3 geeft de waarden van de relatieve vochtigheid³ waarbij deze grenswaarde bereikt wordt. Een testafname bij een hogere relatieve vochtigheid zou geen geldig resultaat opleveren. In een onderzoek naar de reproduceerbaarheid van de FRAST, waarin bij een groep van 143 kinderen 10 opeenvolgende metingen werden verricht met een interval van ongeveer 1 maand, kon echter geen seizoensvariatie aangetoond worden. Hoewel de data van individuele

³ Relatieve vochtigheid (RV) = $AV/VP(T)$ = absolute vochtigheid / verzadigingspunt voor een bepaalde temperatuur. Het verzadigingspunt neemt (niet lineair) toe met temperatuur.

kinderen van maand tot maand slecht overeenstemden bleef de prevalentie van een positieve test nagenoeg ongewijzigd (18).

Tabel 3: Grenswaarden voor de relatieve vochtigheid waarboven het watergehalte van de lucht >10 mg per liter bedraagt

Temperatuur (°C)	Maximale relatieve vochtigheid (%)
≤ 11	100
15	80
20	58
25	43
30	32

Omdat de FRAST (meestal) in de buitenlucht plaatsvindt moeten we rekening houden met het (lokale) klimaat. In België zijn de maanden november tot en met februari het meest geschikt om aan deze richtlijnen te voldoen (73).

Er wordt verondersteld dat de prevalentie van astma ook verband houdt met omgevingsfactoren zoals luchtverontreiniging (41). Evenzo verwachten we in gebieden met veel pollutie een hogere prevalentie van inspanningsastma omdat (i) de luchtverontreiniging bij een aantal kinderen een ontsteking van de bronchiale mucosa zal veroorzaken, en (ii) de ontsteking van de bronchiale mucosa bij kinderen die om andere redenen astma hebben (bv. genetische determinanten, allergieën, ...) doet toenemen (1). Een indirecte indicator voor dit verschijnsel is de beduidend hogere prevalentie van astma in stedelijke gebieden in vergelijking met meer landelijke regio's (22). Vacek (25) heeft getracht dit aan te tonen door met een identiek protocol een groep kinderen in Vancouver, Canada en een groep kinderen in Praag, Tsjechië te onderzoeken. De prevalentie van inspanningsastma was in beide deelonderzoeken vergelijkbaar, hoewel de luchtkwaliteit (NO₂, SO₂, PM10, O₃) in Praag beduidend slechter was. De vraag blijft of men deze populaties überhaupt mag vergelijken. Uit de anamnese bleken de Tsjechische kinderen meer aan astma te lijden, maar de Canadese relatief meer astma-medicatie te nemen. In een andere studie kon deze auteur (25) binnen dezelfde bevolking evenmin de luchtkwaliteit op de dag van de meting aan de resultaten op de inspanningsproef koppelen. Dit kan er op wijzen dat luchtkwaliteit wel op langere termijn de prevalentie van een positieve test (terecht) zal beïnvloeden (omwille van toegenomen reële astma), maar dat het effect op korte termijn quasi onbestaande is.

Meting van de reactie

Instrument

In de meeste onderzoeken wordt de longfunctie vastgesteld als piekstroom (PEF) of als éénsecondewaarde (FEV1). Beide grootheden hebben nochtans een verschillende betekenis: de fysiologische determinanten van de piekstroom zijn de respiratoire spieren, de elasticiteit van de borstkas, en de weerstand in de bovenste luchtwegen. De piekstroom is ook sterk afhankelijk van de inspanning (en coöperatie) van het subject (*effort-dependent*). De éénsecondewaarde, die slechts gedeeltelijk afhangt van de inspanning (coöperatie) is eerder een maat voor de weerstand en het pulmonaire volume van de kleinere luchtwegen.

De relatie tussen de piekstroom en de éénsecondewaarde is dan ook niet absoluut. Paggiaro et al. (68) rapporteren met de Assess-piekstroommeter correlatiecoëfficiënten van 0.9 voor de absolute waarde (82% verklaarde variatie), maar slechts 0.6 (48% verklaarde variatie) voor de procentuele daling na de inspanningschallenge. Met een mini-Wright piekstroommeter werden na een methacholine-challenge minder gunstige resultaten bekomen (correlatiecoëfficiënten van 0.83 en 0.48 voor respectievelijk de absolute waarde en de afname). De helling van de relatie FEV1R ~ PEFR ligt rond de 0.7 zodat een FEV1R van 15% correspondeert met een PEFR van ongeveer 10% (68).

De piekstroommeter (type mini-Wright) is een uitermate handig instrument voor systematische opsporing van longfunctiestoornissen. Het toestel is eenvoudig in gebruik, relatief gemakkelijk aan te leren, en goedkoop, zeker in vgl. met een klassieke spirometer (44). De meeste onderzoekers verkiezen dan ook dit instrument boven een spirometer. De ATS (1) beveelt het gebruik van de piekstroommeter nochtans uitsluitend aan voor monitoring van astma en astmathherapie (door de patiënt zelf), en niet voor diagnostiek. Een (te) grote variabiliteit in de gepubliceerde referentiewaarden, die specifiek zijn voor elk merk en type (en niet voor elke merk en type beschikbaar) leggen beperkingen op het gebruik ervan. Strachan et al. (74) stelden inderdaad vast dat de intra-individuele variabiliteit van een PEF meting (met pneumotachograaf) 7% bedraagt, bijna tweemaal meer dan voor de FEV1 (4.3%). Met de Mini-Wright zou de variatiecoëfficiënt slechts 5% bedragen (75).

Het ontbreken van referentiewaarden is voor de FRAST van minder belang, omdat niet de absolute waarde, maar wel de verhouding van voor- en na-meting het criterium is. De mate waarin een lage piekstroomwaarde vóór de inspanning ook de procentuele afname erna beïnvloedt, is niet gekend. In een onderzoek bij astmatici kon voor de éénsecondewaarde een dergelijk effect niet worden aangetoond (67).

De precisie, uitgedrukt als intra-individuele variabiliteit, is uiteraard wel van belang. De meeste auteurs brengen de beste (=hoogste) van twee of drie metingen in rekening (REF), of gebruiken uitsluitend metingen die reproduceerbaar zijn (t.t.z. twee opeenvolgende metingen die niet méér van elkaar verschillen dan een vooropgesteld percentage) (50,67).

Tijdstip van de meting

Het ideale meetmoment wordt bepaald op basis van de tijd-respons curve (zie figuur 3). Het effect van een inspanning is over het algemeen maximaal 5 tot 10 minuten na het beëindigen ervan (44,52,62-64,70), maar dit is niet noodzakelijk zo voor elk individu afzonderlijk (22). Bij metingen na 10 en 15 minuten na een inspanning registreerden Busquets et al. (22) telkens positieve testen bij kinderen waarvan voorgaande metingen (op 5 of 10 minuten) negatief waren. Een maximaal effect betekent echter niet dat het onderscheidend vermogen van de test op dat ogenblik het grootst is. Op indirecte wijze kan worden afgeleid dat (te) vroege metingen meer vals positieve resultaten en (te) late metingen meer vals negatieve resultaten opleveren. Piekstroommetingen — die afhangen van de medewerking van de proefpersoon — minder dan 5 minuten na de inspanning kunnen door vermoeidheid en onvolledige lichamelijke recuperatie beïnvloed worden. Tot ruim de helft van de kinderen met een positieve FRAST na 1 minuut kunnen "recupereren", t.t.z. de resultaten zijn op latere meetmomenten volstrekt normaal (22). Piekstroommetingen later dan 30 minuten na de inspanning zijn minder gevoelig omdat een aantal personen dan reeds in de refractaire fase zitten.

Sano et al. (66) registreerden bij kinderen met astma ook een late respons (tot 6-8 uur na de inspanning). Deze late fase is nog steeds het onderwerp van discussie, omdat het de diurne variatie in de piekstroom kan weerspiegelen. Vanuit diagnostisch oogpunt is de late respons sowieso minder interessant: het kon slechts bij een klein aantal astmatici aangetoond worden, zodat dit — naast praktische bezwaren voor systematische opsporing (te langdurige meting) — te weinig gevoelig is.

Criterium

De statistische verdelingen van de PEFR (en FEV1R) van kinderen met en zonder astma overlappen mekaar (7,19,27,51,53). Dit maakt de keuze van een geschikt criterium om zonder voorkennis de ene groep van de andere te scheiden erg moeilijk. Als criterium van een positieve test wordt meestal een PEFR van 15% en een FEV1R van 10% gehanteerd. Dit lijkt op het eerste zicht verwonderlijk, omdat het effect van de FEV1R over het algemeen groter is dan dit van de PEFR (68). Gemiddeld genomen

zou een afname van 15% van de FEV1 overeenstemmen met een afname van 10% van de piekstroom, en niet omgekeerd. De oorzaak voor de keuze van deze grenswaarden ligt ten dele in de sensitiviteit en specificiteit van het instrument. De éénsecondewaarde heeft in vergelijking met de piekstroom een kleinere intra-individuele variabiliteit, is dus nauwkeuriger, en zal bij een kleinere grenswaarde toch voldoende zekerheid scheppen (44).

Prevalentie van een positieve test

Tabel 4 biedt een overzicht van de sinds 1988 gepubliceerde onderzoeken waarbij de FRAST (*Free running Asthma Screening Test*) gebruikt wordt voor de systematische opsporing van astma bij kinderen. Als we ons beperken tot onderzoeken met een vergelijkbare methodologie (gedurende een zestal minuten hardlopen en een daling van de piekstroom van $\geq 15\%$ als criterium) zien we dat de prevalentie van een positieve FRAST schommelt tussen 5 en 15%. De studie van Randolph et al. (12) vormt hierop een uitzondering. Zij vinden een prevalentie van inspanningsastma van nagenoeg 26%. Dit is mogelijks het gevolg van het feit dat het volledige onderzoeksprotocol van deze studie een getrappt opsporingsproces omvat waarin kinderen met een eerste positieve test twee maal werden hertest. De hier vermelde prevalentie is deze die na de initiële meting werd bekomen (zoals dat ook in de andere studies het geval was).

Tabel 4: Prevalentie van een positieve FRAST (ten minste 15% daling PEF na een zestal minuten hardlopen) bij 5-17 jarige kinderen

Auteur(s)	Land	Leeftijd	aantal	Prevalentie (%)		loopduur (minuten)
				Astma ^a	FRAST +	
Frischer et al, 1993 (15)	Duitsland	7	1461	3.3	6.7	6
Jones et al, 1994 (16)	UK	5-11	956	9.6	9.7	6
Tsanakas et al., 1988 (17) ^b	UK	6-12	434	7	5.8	6
Powell et al, 1996 (18)	UK	8-10	143	9.3	14.9	6
Williams et al, 1993 (13)	UK	8-12	237	9	13.1	6
Heaman et al., 1997 (9)	USA	10-13	437	5.5	5.7	4
Bardagi et al, 1993 (19)	Spanje	9-14	2056	^c	6.6	5
Barry et al, 1991 (20)	Nieuw Zeeland	12	868	11.1	12.2	6
Burr et al., 1989 (7)	Australië	12	960	12	7.7	6
Bransford et al, 1991 (21)	VS	12-13	223	^c	8.9	6
Busquets et al, 1996 (22)	Spanje	13-14	2842	11	11.4	6
Randolph et al, 1997 (12)	VS	13-15	112	29	25.9	7
Kirkby et al, 1998 (23)	Zuid Afrika	12-18	101	^c	8.9	6
Vacek et al, 1999 (24)	Canada	13-17	830	20	13.2	6
Vacek et al, 1999 (25) }	Canada	14-17	430	9.5	12.8	6
	Tsjechië	14-17	219	14.5	11.8	6

^a Het voorkomen van astma werd met een vragenlijst vastgesteld. De criteria kunnen van het ene onderzoek tot het andere verschillen.

^b een positieve test = ten minste bij twee gelegenheden (1,5,10 minuten) het criterium overschrijden

^c niet gekend

Diagnostische waarde van de inspanningsproef

Bronchiale hyperreactiviteit ten gevolge van inspanning zou voorkomen bij 70 tot 80% van de klinisch gekende astmatici en bij 5 - 10% van de populatie die geen astma heeft (28,44,50,51,70). Deze waarden vormen de theoretische sensitiviteit en specificiteit van een screeningsonderzoek dat BHR als maatstaf hanteert om astma op te sporen. Het ontbreken van een echte gouden standaard, alsook het exclusieve noch noodzakelijke karakter van de bronchiale reactie na een inspanning bij astmatici, laat geen eenvoudige beoordeling van de FRAST als opsporingsinstrument voor astma toe. We bekijken achtereenvolgens de verdere diagnostiek van kinderen met een positieve test, (ii) de

longitudinale evolutie van kinderen met een positieve test, en (iii) de relatie met andere opsporingsinstrumenten (histamine-challenge, vragenlijsten).

Opvolging van kinderen met een positieve test

De opvolging van kinderen die werden doorverwezen omwille van een positief testresultaat sluit nauw aan bij de realiteit van de opsporing van niet gekende astma. Wanneer we ons beperken tot de studies waar na doorverwijzing de klinische bevestiging van astma als gouden standaard werd gehanteerd, blijkt dat de predictieve waarde van een positief testresultaat vrij hoog ligt: bij Tsanakas et al. (17) werd de diagnose gesteld bij 10 van 14 doorverwezen kinderen (71.4%), bij Williams et al. (13) was dit zo bij 19 van de 25 doorverwijzingen (76%). In dit laatste onderzoek werd in een controle-groep van 30 kinderen slechts 1 geval van astma vastgesteld (3.3%). Het betroffen telkens kinderen zonder voorgeschiedenis van astma. Beide studies werden onder veldomstandigheden (hardlopen in open lucht; piekstroom als longfunctiemaat) uitgevoerd.

Longitudinale opvolging

Het is best mogelijk dat BHR t.g.v. inspanning zich manifesteert voordat astma kan worden vastgesteld. Dit zou betekenen dat doorverwezen kinderen in de toekomst astma zouden ontwikkelen, zonder dat dit ten tijde van de opsporing kan vastgesteld (bevestigd) worden. Enkel longitudinale opvolging kan hierover uitsluitsel geven. Jones (16) stelde zes jaar na de test, in de groep met een positieve challenge beduidend méér astma (58%), hooikoorts (29%), eczema (10%), luchtweginfecties (27%), en otitis media (29%) vast dan bij de anderen (prevalentie 5 tot 14%, naargelang de aandoening). Ulrik et al. (76) vonden zes jaar na een initiële challenge in de groep met een positieve test beduidend méér astma in vergelijking met de kinderen met een negatieve test. Na uitsluiting van kinderen die bij het initiële onderzoek reeds gekend astma hadden, was het overwicht van astma in de groep met een positieve FRAST (20% vs. 10%) echter statistisch niet meer significant.

Vergelijking met andere instrumenten

De histamine-challenge zou voor de opsporing van astma — hoewel minder specifiek — beduidend gevoeliger zijn dan de FRAST (51). Om beide testen met mekaar te vergelijken is dan ook de nodige omzichtigheid geboden. Haby et al (26,27) en Backer et al. (30) rapporteerden voor de FRAST als diagnostisch onderzoek, met de histamine-challenge als gouden standaard, een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk van ongeveer 40% en 90%.

Het toetsen van de FRAST aan vragenlijsten is een indirecte manier om de geldigheid ervan in te schatten. Er is tussen beide een duidelijk verband, maar dit is niet absoluut. Afhankelijk van de vraagstelling bestaat er een matige tot sterke overeenkomst tussen de FRAST en wheezing (7,19-22,27,29,50); voorgeschiedenis van astma (7,19-22,24-27) of anti-astmathherapie (25,27); nachtelijk hoesten en chronische hoest (19,24,25); en atopie (27). De sensitiviteit van de FRAST om het voorkomen van deze symptomen te voorspellen varieert van 30 tot 60%. De specificiteit is gewoonlijk méér dan 90%.

BESLUIT

De ISAAC en de FRAST zijn twee instrumenten die momenteel op grote schaal worden toegepast om bij jonge kinderen astma op te sporen. De ISAAC-vragenlijsten zijn éénvoudig in gebruik (slechts 8 vragen), maar wel voor interpretatie vatbaar, en de onderzoeker is afhankelijk van de goodwill van de ouders om deze correct in te vullen en terug te zenden. De FRAST is een aantrekkelijk alternatief, omdat het inspeelt op een fysiologische definitie van (inspannings)astma, en in mindere mate met de nadelen van een anamnese (compliance, betrouwbaarheid van de antwoorden) te kampen heeft. Uit het literatuuroverzicht blijkt dat vele onderzoekers een behoorlijk resultaat melden voor beide instrumenten, zelfs wanneer ze worden aangewend voor opsporing en doorverwijzing (en dus niet alleen voor epidemiologisch onderzoek). Over het algemeen wordt de ISAAC gevoeliger bevonden, maar blijkt de FRAST specifiek. In de meeste gevallen werden de instrumenten echter gevalideerd in een onderzoekssetting, onder strikt gecontroleerde voorwaarden. Dit vereist (vooral voor de FRAST) middelen die onrealistisch zijn voor systematische toepassing (o.m. de aanwezigheid van een groot aantal onderzoekers).

Het is om die reden niet duidelijk wat de waarde is van deze testen, wanneer toegepast in een onderzoeksopzet dat nauwer aansluit bij de dagelijkse praktijk van de preventieve gezondheidszorg (m.a.w. systematische opsporing). Hierbij wordt speciaal gedacht aan een samenwerkingsverband tussen de artsen en verpleegkundigen van de Centra voor Leerlingenbegeleiding en de leerkrachten Lichamelijke Opvoeding. Belangrijke elementen zijn (i) de diagnostische waarde van de instrumenten in deze samenwerkingscontext, en (ii) de haalbaarheid om op deze wijze systematisch astma op te sporen. Het gebruik van de ISAAC-vragenlijst en de FRAST voor vroegtijdige opsporing van astma binnen de programmatorische preventie wordt in deel II van dit verslag besproken.

Deel II: Haalbaarheidsonderzoek van vroegtijdige opsporing van astma bij jonge kinderen

INLEIDING

Uit de literatuur blijkt dat een aantal instrumenten voorhanden zijn die potentieel kunnen worden gebruikt om astma op te sporen. Vanuit organisatorisch standpunt zijn vragenlijsten – waaronder de ISAAC-vragenlijst –, en de inspanningstest of FRAST het meest geschikt. Tot nu toe werden beide instrumenten echter vooral vanuit epidemiologisch standpunt onderzocht (beschrijven van de prevalentie; onderzoek naar ontstaansmechanismen, ...), en daarom (nog) niet grootschalig op systematische wijze toegepast. Er is immers nog onvoldoende duidelijkheid over hun waarde om bij individuen astma op te sporen met als doel de eventuele doorverwijzing en behandeling.

In dit verslag beschrijven we een onderzoek naar de haalbaarheid van vroegtijdige opsporing van astma bij jonge kinderen in de Centra voor Leerlingenbegeleiding, en dit in een samenwerkingsmodel met de leerkracht Lichamelijke Opvoeding in het basisonderwijs. Het uitgangspunt is de haalbaarheid van systematische opsporing via dit samenwerkingsmodel, waarbij haalbaarheid vanuit twee standpunten wordt bekeken: (i) de diagnostiek (de waarde van de instrumenten, is het nuttig om ze te implementeren); en (ii) de uitvoerbaarheid (kunnen we deze instrumenten toepassen om op systematische wijze astma op te sporen).

DOELSTELLINGEN

Dit onderzoek moet een antwoord bieden op de vraag of het systematisch gebruik van een gerichte vragenlijst (ISAAC), de afname van een inspanningsproef (FRAST), of een combinatie van beide, aansluitend bij een gericht (CLB)consult in het 1^e leerjaar van het basisonderwijs, astma op een voldoende gevoelige en specifieke wijze opspoorst bij leerlingen waarbij de diagnose van astma voorheen nooit werd gesteld. De *primaire doelstelling* is dus het vaststellen van de gevoeligheid (sensitiviteit) en specificiteit van de ISAAC-vragenlijst, de inspanningsproef (FRAST), of een combinatie van beide, wanneer deze in een CLB- en/of schoolsetting worden uitgevoerd bij leerlingen van het eerste leerjaar. *Secundaire doelstellingen* zijn: (i) het schatten van de prevalentie van niet-gekend astma bij leerlingen van het eerste leerjaar van het basisonderwijs; (ii) de impact van astma en bronchiale hyperreactiviteit op de schoolse prestaties; (iii) de al dan niet verbeterde prognose van niet-gekend astma wanneer vroegtijdig opgespoord. De laatste twee doelstellingen komen in dit verslag niet aan bod. Zij kunnen slechts worden vastgesteld na longitudinale opvolging.

MATERIAAL EN METHODE

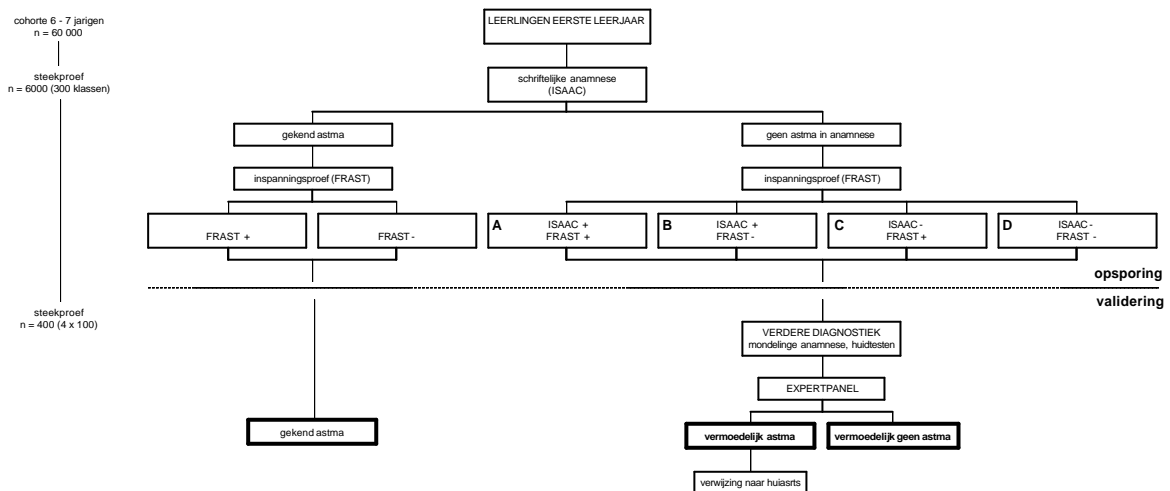
Het onderzoek naar de haalbaarheid van vroegtijdige opsporing van astma bij jonge kinderen, werd uitgevoerd bij leerlingen van het eerste leerjaar van het basisonderwijs, aansluitend bij het gericht CLB-consult dat op die leeftijd plaatsheeft. De selectie en rekrutering van leerlingen gebeurde via de vrijwillige medewerking van CLB's, die de studie uitvoerden bij alle of een gedeelte van de leerlingen van het eerste leerjaar onder hun toezicht.

Studieopzet en onderzoeksplan

Onderzoeksplan

De ouders van ongeveer 6000 leerlingen uit gans Vlaanderen werden gevraagd een korte vragenlijst in te vullen (toestemming, sociale demografie, ISAAC), aan de hand waarvan werd vastgesteld welke leerlingen gekende astmatici zijn, en welke positief scoorden op de ISAAC vragenlijst (zie verder). Leerlingen die voldeden aan de inclusiecriteria, legden vervolgens de inspanningsproef af. Deze *opsporingsfase* resulteerde in zes groepen: gekende astmatici met een positieve of negatieve FRAST; leerlingen zonder gekend astma, FRAST en ISAAC negatief (groep D); FRAST positief maar ISAAC negatief (groep C); FRAST negatief en ISAAC positief (groep B); en tenslotte positief voor beide testen (groep A)(figuur 4).

Uit elk van de vier eindpunten van de opsporingsfase (groepen A – D) werden bij benadering 100 leerlingen geselecteerd voor verdere diagnostiek en evaluatie door een panel van experts⁴ (valideringsfase). Dit panel evalueerde voor elk van deze leerlingen of verdere doorverwijzing en behandeling al (*vermoeden van astma*) dan niet (*vermoedelijke geen astma*) aangewezen was. Het expertadvies gold als de gouden standaard van deze *valideringsfase*, en vormde de basis voor de berekening van de diagnostische parameters van de ISAAC en FRAST wanneer toegepast in het kader van de CLB-werking.



Figuur 4: Onderzoeksplan haalbaarheidsonderzoek van vroegtijdige opsporing van astma in het eerste leerjaar

Onderzoeksverloop

Alle 75 Centra voor Leerlingenbegeleiding in Vlaanderen werden uitgenodigd om aan het onderzoek deel te nemen. De deelnemende centra voerden het onderzoek uit in een selectie van klassen van het eerste leerjaar van het basisonderwijs. Kort voor de testafname werd het gericht medisch consult van het eerste leerjaar gepland, met speciale aandacht voor de inclusiecriteria⁵ van de inspanningsproef.

⁴ Mede omwille van het feit dat de definitie van "gekend astma" in de loop van het onderzoek noodgedwongen werd aangepast, werden ook leerlingen met astma geselecteerd voor validering en onderzoek. Dit wordt besproken in de resultatensectie.

⁵ Leerlingen moeten in staat zijn om zes minuten te lopen aan ten minste 80-90% van de maximale hartfrequentie. Uitsluitingscriteria zijn o.a. hartritme stoornissen, stenosen van het linkerhartuitflowgebied, en orthopedische pathologie. Vlak voor de

De ouders ontvingen een brief, toestemmingsformulier en een korte vragenlijst, aan de hand waarvan leerlingen met gekend astma werden gedefinieerd, alsook de ISAAC score (positief/negatief) van leerlingen zonder gekend astma werd bepaald. Tijdens de maanden november 2001 tot en met februari 2002 werd de inspanningstest gepland tijdens een les Lichamelijke Opvoeding, in aanwezigheid van een of meer arts(en) en verpleegkundige(n) van het CLB; en leerkracht(en) van de klas. De leerlingen die voldeden aan de inclusiecriteria legden de inspanningsproef af, aan de hand waarvan de FRAST-score (positief of negatief) werd vastgesteld. Leerlingen zonder gekend astma werden volgens hun ISAAC- en FRAST-resultaat ingedeeld in één van de vier studiearmen (A – D) . Voor leerlingen met gekend astma waren er slechts 2 eindgroepen, naargelang het FRAST-resultaat.

Voor elke klas die werd getest vulde het testteam ook een vragenlijst in over de praktische uitvoering van de inspanningsproef (tijdsbesteding, weersomstandigheden, aanwezige personen enz...).

Uit elk van de vier ISAAC/FRAST studiearmen (groepen A – D) werden bij benadering 100 leerlingen geselecteerd voor het valideringsonderzoek. De selectie gebeurde in groepen van vier leerlingen (telkens één uit elke groep). De ouders werden telefonisch gecontacteerd voor verdere diagnostiek, en in geval van akkoord werd er een afspraak gemaakt voor een bezoek aan huis door een arts, blind voor het testresultaat van de opsporingsfase. Die nam – aan de hand van een gestandaardiseerde vragenlijst – een uitgebreide anamnese af van de leerlingen en zijn ouders, en voerde een huidallergologisch onderzoek uit. Het resultaat van dit huisbezoek werd schriftelijk, en blind voor het testresultaat van de opsporingsfase, voorgelegd aan een panel van vier kinderpneumologen, die besloten of er al dan niet een vermoeden van astma bestond.

Alle ouders kregen na afloop van de studie schriftelijk het resultaat van het onderzoek bij hun zoon of dochter meegedeeld. Voor de leerlingen die positief scoorden voor de ISAAC of FRAST, of een positieve validering hadden (en volgens de kinderpneumologen meer dan waarschijnlijk aan astma leden), werd ook een brief bestemd voor de huisarts ingesloten, met het advies deze aan de huisarts te bezorgen.

Standaardisering

Om maximale uniformiteit van de testafname door meerdere Centra voor Leerlingenbegeleiding in een groot aantal scholen verspreid over gans Vlaanderen te verzekeren, werden draaiboeken en een video opgesteld, en provinciale informatiesessies voor alle studiemedewerkers (artsen, verpleegkundigen, leerkrachten LO) georganiseerd. Voor het samenstellen van de video werd beeldmateriaal gebruikt van de zg. “Astra-studie” (77).

Steekproef

Selectie van leerlingen

Opsporingsonderzoek

De voornaamste doelstelling van dit onderzoek was de evaluatie van een strategie voor de opsporing van niet-gekend astma bij schoolgaande kinderen via de CLB. De steekproef diende dus in de eerste

testafname is er nog een bijkomend uitsluitingscriterium, nl. de basale piekstroom die minder dan 70% van de voorspelde waarde (op basis van de gestalte) bedraagt (zie verder).

plaats representatief te zijn voor de Vlaamse CLB's en hun scholen, en in mindere mate voor de Vlaamse schoolkinderen zelf. Alle 75 CLB's in Vlaanderen werden gevraagd om – op vrijwillige basis – het onderzoek bij (een deel van) hun klassen van het eerste leerjaar uit te voeren. De Centra kozen zelf welke klassen effectief aan het onderzoek deelnamen. Door overleg met de centra werd getracht de minimale steekproefomvang te bereiken, met respect voor de verdeling over de onderwijsnetten en de provincies.

Valideringonderzoek

Uit de groepen A tot D die het eindpunt vormden van het opsporingsonderzoek, werden telkens 100 leerlingen geselecteerd voor verdere opvolging. Alle leerlingen uit groep A (kleinste verwachte prevalentie) werden gevraagd om deel te nemen, tot 100 ouders bereid werden gevonden voor verder onderzoek bij hun kind. Voor elke deelnemer uit groep A, werd ook een leerling uit elke van de andere groepen (B tot D) geselecteerd. In de mate van het mogelijke gebeurde deze rekrutering in dezelfde klas, dezelfde school, of een vergelijkbare school onder toezicht van hetzelfde CLB (in die volgorde van prioriteit).

Omvang van de steekproef

Voor de berekening van de noodzakelijke steekproefomvang gingen we er van uit dat: (i) ongeveer 3 tot 5% van de Belgische 6 – 7 jarigen gekend astma heeft (5); (ii) bij ongeveer 8 % van de leerlingen zonder gekend astma een positieve FRAST wordt opgemeten (77,78); (iii) wheezing (ISAAC) voorkomt bij 7.4% leerlingen van het eerste leerjaar (5); en (iv) ongeveer 30% van de leerlingen met een positieve ISAAC ook een positieve FRAST zal hebben, en dat 90% van de leerlingen met een negatieve ISAAC ook een negatieve FRAST zal hebben.

De laatste veronderstelling (iv) komt overeen met de geschatte diagnostische waarde van de FRAST om het resultaat van de ISAAC te voorspellen. De specificiteit van de FRAST om bepaalde voor astma suggestieve symptomen te voorspellen is over het algemeen méér dan 90%. De sensitiviteit varieert, naargelang de vraagstelling van 30 tot 60% (7,19-22,24-27,50).

Wanneer 30%, respectievelijk 60%, van de leerlingen met een positieve ISAAC ook een positieve FRAST heeft, verwachten we dat ongeveer 2.2%, respectievelijk 4.4%, van de kinderen terecht komt in groep A (positieve FRAST en ISAAC), en 5.8%, respectievelijk 3.6%, in groep B (enkel een positieve FRAST). Voor de groepen C (enkel positieve ISAAC) en D (beide testen negatief) verwachten we een prevalentie van respectievelijk ongeveer 5.2%, respectievelijk 3%, (groep C) en > 85% (groep D). Indien we ten minste 100 leerlingen willen bekomen in elk van de vier studiearmen (A – D), is voor een celpercentage van 2.2% een steekproefomvang van 4550 leerlingen, zonder gekende astma, vereist. Rekening houdend met het percentage gekend astma (3 – 5%) en een uitval van 10% (afwezig tijdens onderzoek, weigering tot deelname, onbetrouwbare gegevens) is een basis-steekproef van ongeveer 5.300 leerlingen vereist (250 tot 300 klassen).

Ethisch comité, *informed consenten* waarborging van de anonimiteit

Overeenkomstig de verklaring van Helsinki is de geïnformeerde toestemming van de patiënt of zijn voogd vereist. Alle ouders ontvingen, vóór de deelname aan het onderzoek, een informatiebrief waarin de doelstellingen en methodieken van het onderzoek werden uiteengezet. Uitsluitend leerlingen, waarvan een ouder of voogd het toestemmingsformulier ingevuld en ondertekend terugbezorgde, namen deel aan het onderzoek.

Dit onderzoek was niet anoniem! Om na afloop van de testen de resultaten aan de ouders mee te delen, en om leerlingen uit te nodigen voor verder onderzoek (validering), was registratie van naam, adres, en telefoonnummer noodzakelijk. Persoonsgegevens die toelaten de leerling te identificeren, werden in een afzonderlijk databestand opgenomen, dat wordt beheerd door de Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg, vzw. Het register werd aangemeld bij de Commissie ter Bescherming van de Persoonlijke Levenssfeer, Waterloolaan 115, 1000 Brussel, onder het houdernummer 00098285. De gegevens van de vragenlijst en de inspanningsproef werden voor verdere verwerking in een afzonderlijk databestand opgeslagen, met een volgnummer dat als enige bron van identificatie terugkoppeling naar de persoonsgegevens mogelijk maakt.

Het onderzoeksprotocol en alle relevante documenten werden voorgelegd aan het ethisch comité van het Universitair Ziekenhuis te Gent, en goedgekeurd op de vergadering van 22 augustus 2001.

Instrumenten

Socio-demografische vragenlijst

Het eerste deel van de vragenlijst bestond uit een luik *identificatie* en *sociale demografie*, waarin volgende items werden geregistreerd: (i) naam en verblijfsadres van de leerling; (ii) geboortedatum en geslacht, (iii) het hoogste behaalde diploma en (iv) beroepsstatuut van beide ouders.

Voor het opleidingsniveau (hoogst behaalde diploma) en het beroepsstatuut diende de invuller voor vader en moeder afzonderlijk, aan te kruisen tot welke groep hij behoorde. Voor het opleidingsniveau werden volgende antwoordmogelijkheden voorzien: (i) buitengewoon onderwijs; (ii) lager onderwijs; (iii) lager secundair onderwijs; (iv) hoger secundair onderwijs; of (v) hoger of universitair onderwijs. Voor het beroepsstatuut werd voor vader en moeder aangekruist of zij het statuut hadden van (i) arbeider; (ii) bediende; (iii) huisvrouw/huisman; (iv) werkloze; of (v) zelfstandige.

ISAAC

De gevalideerde Nederlandstalige versie van de ISAAC Fase I astmamodule, zoals die in de regio Antwerpen werd toegepast (tabel 5), werd ook in deze studie gebruikt voor opsporing van astma en astma-gerelateerde symptomen. Deze vragenlijst bevat naast de acht kernvragen van de ISAAC astmamodule, vragen naar astma in de laatste 12 maanden (vraag 9) en medicatiegebruik (vragen 10 en 11). Gekend astma wordt hier gedefinieerd als een positief antwoord op de vraag naar astma tijdens het laatste jaar of gebruik van astmamedicatie tijdens dezelfde periode.

Voor het berekenen van de prevalentie van een positief antwoord op een individuele vraag, werden alleen vragenlijsten waarop de betreffende vraag werd ingevuld, in rekening gebracht (d.i. met uitsluiting van de ontbrekende antwoorden). Voor het berekenen van het *globale ISAAC resultaat* werden alle vragenlijsten die geheel of gedeeltelijk werden ingevuld, in rekening gebracht. Een ontbrekend antwoord werd daarbij beschouwd als een niet bevestigend antwoord. Alleen leerlingen waarvoor de vragenlijst in zijn geheel niet werd ingevuld werden van de analyse uitgesloten. De vragen 1 tot 5 werden met terugwerkende kracht gecorrigeerd ingeval van inconsequente antwoorden: bij een positief antwoord op vraag 3, 4, of 5 werd er voor gezorgd dat vraag 2 ook positief was; een positief antwoord op vraag 2 wijst steeds op een positief antwoord op vraag 1.

Een leerling werd beschouwd als "ISAAC-positief" wanneer voor hem/haar bevestigend werd geantwoord op de vragen 2, 6, 7 of 8. Een leerling werd beschouwd als "ISAAC-negatief" wanneer op geen enkele van deze vragen bevestigend werd geantwoord.

Tabel 5: Vragenlijst die in het onderzoek werd gebruikt: kernvragen van de ISAAC astmamodule (vragen 1 – 8, gevalideerde vertaling), en vragen betreffende huidig astma en medicatiegebruik (vragen 9 – 11) (5).

1.	Heeft uw kind ooit piepen of fluiten in de borstkas gehad? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Neen INDIEN U DEZE VRAAG MET "NEE" HEEFT BEANTWOORD, GA DAN VERDER MET VRAAG 6
2.	Heeft uw kind in de laatste 12 maanden piepen of fluiten in de borstkas gehad? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Neen INDIEN U DEZE VRAAG MET "NEE" HEEFT BEANTWOORD, GA DAN VERDER MET VRAAG 6
3.	Hoeveel aanvallen van piepen of fluiten in de borstkas heeft uw kind in de laatste 12 maanden gehad? <input type="checkbox"/> Geen <input type="checkbox"/> 1 tot 3 <input type="checkbox"/> 4 tot 12 <input type="checkbox"/> meer dan 12
4.	Hoe vaak gemiddeld werd de slaap van uw kind in de laatste 12 maanden gestoord door piepen of fluiten in de borstkas? <input type="checkbox"/> nooit <input type="checkbox"/> minder dan één nacht per week <input type="checkbox"/> één of meer nachten per week
5.	Was het piepen in de borstkas in de laatste 12 maanden ooit zo erg dat uw kind tussen twee ademhalingen hoogstens twee woorden kon zeggen? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Neen
6.	Heeft uw kind ooit astma gehad? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Neen
7.	Heeft uw kind in de laatste 12 maanden tijdens of na een inspanning piepen in de borstkas gehad? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Neen
8.	Heeft uw kind in de laatste 12 maanden 's nachts een droge hoest gehad zonder dat dit gepaard ging met een verkoudheid? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Neen
9.	Heeft uw kind in de laatste 12 maanden astma gehad? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Neen
10.	zo ja, neemt uw kind hiervoor medicatie? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Neen
11.	Welke medicatie neemt uw kind wegens astma: , maal per dag

Voor het berekenen van de prevalentie van een positief antwoord op een individuele vraag, werden alleen vragenlijsten waarop de betreffende vraag werd ingevuld, in rekening gebracht (d.i. met uitsluiting van de ontbrekende antwoorden). Voor het berekenen van het *globale ISAAC resultaat* werden alle vragenlijsten die geheel of gedeeltelijk werden ingevuld, in rekening gebracht. Een ontbrekend antwoord werd daarbij beschouwd als een niet bevestigend antwoord. Alleen leerlingen waarvoor de vragenlijst in zijn geheel niet werd ingevuld werden van de analyse uitgesloten. De vragen 1 tot 5 werden met terugwerkende kracht gecorrigeerd ingeval van inconsequente antwoorden: bij een positief antwoord op vraag 3, 4, of 5 werd er voor gezorgd dat vraag 2 ook positief was; een positief antwoord op vraag 2 wijst steeds op een positief antwoord op vraag 1.

Een leerling werd beschouwd als "ISAAC-positief" wanneer voor hem/haar bevestigend werd geantwoord op de vragen 2, 6, 7 of 8. Een leerling werd beschouwd als "ISAAC-negatief" wanneer op geen enkele van deze vragen bevestigend werd geantwoord.

FRAST

De FRAST (*Free Running Asthma Screening Test*) is een opsporingstest voor inspanningsastma die bij vatbare individuen een bronchospasme uitlokt. De test bestaat uit een basale piekstroommeting, 6 minuten hardlopen aan ten minste 80 tot 90% van de maximale hartfrequentie, en een tweede en derde piekstroommeting 5 en 10 minuten na het beëindigen van de inspanning. Een daling van de piekstroom van 15% of meer, wordt als een positief testresultaat beschouwd.

De volgende leerlingen werden uitgesloten van deelname aan de FRAST: (i) leerlingen waarvan de ouders niet instemden met de deelname; (ii) leerlingen met een medisch attest dat hen vrijstelde van sportactiviteiten op school; (iii) leerlingen met een medische tegenindicatie om gedurende 6 minuten aan 80 – 90% van de maximale hartfrequentie te lopen (bv. hartritmestoornissen, stenosen van het linkerhartuitflowgebied), of wegens een andere pathologie niet in staat waren deze inspanning te doen (bv. orthopedische pathologie); (iv) leerlingen met een basale piekstroom die lager was dan 70% van de voorspelde waarde op basis van hun gestalte (tabel 6, 79). Leerlingen met gekend astma namen deel aan de FRAST, voor zover zij niet aan één van bovenstaande exclusiecriteria voldeden. Deze leerlingen legden de inspanningsproef af met het normale gebruik van hun medicatie.

De inspanningsproef werd afgenomen tijdens de maanden november tot februari, bij voorkeur tijdens de voormiddag. In deze periode is de buitenlucht het koudst, zodat de reactie op de luchtwegen – althans in theorie – maximaal is.

Tabel 6: Normen voor de piekstroom naargelang de gestalte (70% van de voorspelde waarde volgens Polgar, 79)

gestalte (m)	piekstroom (L/Min.)	gestalte (m)	piekstroom (L/Min.)	gestalte (m)	piekstroom (L/Min.)	gestalte (m)	piekstroom (L/Min.)	gestalte (m)	piekstroom (L/Min.)
100	69.3	110	105.7	120	142.1	130	178.5	140	215.6
101	72.1	111	109.2	121	145.6	131	182.7	141	219.1
102	76.3	112	112.7	122	149.8	132	186.2	142	222.6
103	79.8	113	116.2	123	153.3	133	189.7	143	226.8
104	83.3	114	120.4	124	156.8	134	193.2	144	230.3
105	86.8	115	123.9	125	160.3	135	197.4	145	233.8
106	91	116	127.4	126	164.5	136	200.9	146	237.3
107	94.5	117	130.9	127	168	137	204.4	147	241.5
108	98	118	135.1	128	171.5	138	207.9	148	245
109	101.5	119	138.6	129	175	139	212.1	149	248.5

Inspanningstest

Vóór de aanvang van de loopstest werd bij elke leerling de basale piekstroom gemeten en genoteerd op een individueel scoreblad. De leerlingen liepen vervolgens alleen, of in groepjes van drie tot vier, gedurende 6 minuten aan een snelheid die overeenkwam met ongeveer 80 tot 90% van hun maximale hartfrequentie. De snelheid werd opgelegd door de leerkracht lichamelijke opvoeding. Bij het indelen in groepen werd rekening gehouden met het uithoudingsvermogen en de lichaamsbouw, zodat het tempo voor elke leerling een vergelijkbare inspanning betekende. Vijf en tien minuten na afloop van de inspanning werd bij elke leerling opnieuw de piekstroom gemeten en genoteerd op het individuele scoreblad. Naar aanleiding van een kleine pilootstudie bij twee klassen werden aan de centra enkele scenario's aangereikt, om de test praktisch te organiseren.

Piekstroom

De piekstroom werd gemeten met een low-range Mini-Wright piekstroommeter (Clement Clarke, Harlow, UK), met een bereik van 30 – 400 L/Min. Elke leerling beschikte over een eigen mondstuk uit karton. Bij elke gelegenheid blies de leerling zo krachtig mogelijk in de piekstroommeter. Het beste resultaat van drie pogingen werd genoteerd.

Positieve test

Een positieve FRAST werd gedefinieerd als een afname van de piekstroom van 15% of meer. Hiertoe werd de piekstroom, gemeten na 5 en na 10 minuten, gedeeld door de basale piekstroom, gemeten voor de inspanning. Een verhouding van 85% of minder na 5 en/of na 10 minuten werd als een positieve test beschouwd.

Valideringsonderzoek

De ouders van elke leerling zonder gekend astma, die positief scoorde voor zowel de ISAAC als de FRAST (groep A), werden door een externe medewerker⁶ telefonisch gecontacteerd voor deelname aan het valideringsonderzoek. In geval van akkoord, werd binnen dezelfde klas ook uit elk van de drie andere studiearmen (groepen B, C, D) een leerling gerekruteerd. De volgorde waarin de leerlingen werden gecontacteerd was op toevallige wijze vastgelegd. Bij weigering werden de ouders van de volgende leerling uit de reeks gecontacteerd. In het geval er in de klas geen leerling met het gewenste profiel (ISAAC/FRAST) beschikbaar was, werd de rekrutering uitgebreid naar een andere klas in dezelfde school, of eventueel naar een andere school in dezelfde buurt.

Het feitelijke valideringsonderzoek bestond uit een bezoek aan huis, door een arts die – blind voor het ISAAC en FRAST resultaat van de opsporingsfase – een mondeling anamnese afnam aan de hand van een gestandaardiseerde vragenlijst, en een huidallergologisch onderzoek uitvoerde. De resultaten (anamnese en huidtesten) werden in een dossier genoteerd en blind voor het ISAAC en FRAST resultaat van de opsporingsfase, aan een expertpanel voorgelegd die besloten of er al dan niet een vermoeden van astma was.

Anamnese

De anamnese werd mondeling afgenomen door een arts, die hiervoor beschikte over een gestandaardiseerde vragenlijst (tabel 7). Deze vragenlijst was tot stand gekomen na overleg met de kinderpneumologen die deel uitmaken van het expertpanel. Het vertrekpunt waren bestaande anamneselijsten gebruikt in de kinderpneumologische raadpleging. Naast de vragen over ademhalings- en gerelateerde klachten werden ook enkele algemene gegevens genoteerd (geboortedatum; geslacht; datum van het gesprek; de aanwezige personen: vader, moeder, andere; naam, adres en telefoon van de huisarts) en de identificatie van de arts-onderzoeker.

Huidallergologisch onderzoek

Het huidallergologisch onderzoek werd uitgevoerd met de Multi-test (HALAB Allergy Service). De Multi-test bestaat uit een houder voor éénmalig gebruik uit polymetacrylaat, met acht priktestnaalden voor het gelijktijdig en gestandaardiseerd uitvoeren van acht zelfgekozen allergietesten. Met een druppelteller wordt een druppel van de gewenste allergenen en controles aangebracht op de acht priknaalden, steeds in dezelfde volgorde: *fosfaatgebufferde glyceroloplossing* (negatieve controle), *histamine* (positieve controle), *Engels raaigras*, *Dermatophagoïdes pteronyssinus* (huisstofmijt), *berk*, *kat*, *histamine* (tweede positieve controle), en *hond* (HALAB Allergy service, B-1070 Brussel).

De test werd geplaatst op een haarloos deel van de anterieure zijde van de voorarm (of eventueel op de rug), op een droge huid. De houder werd stevig op de huid gedrukt, met een gelijkmatige druk over de acht naalden, en met een lichte schommelbeweging, voor- en achterwaarts en van links naar rechts. De reactie werd afgelezen na 15 minuten. Tijdens deze periode werd de huid niet aangeraakt. De kwaddel en erytheemreacties werden op de huid afgetekend met een fijne pen en overgebracht op een doorzichtige kleefband, welke in het dossier werd gekleefd, voor interpretatie van de test op een later ogenblik. De arts die de test uitvoerde beschikte over een urgentiekit met een Epipen® 0.3mg auto-injector en een Ventolin® puff met voorzetkamer.

⁶ Katrien Hofkens, Dienst Jeugdgezondheidszorg K.U.Leuven. Enkel deze medewerker kende het ISAAC en FRAST testresultaat van de kinderen die voor het valideringsonderzoek werden uitgenodigd.

Tabel 7: Standaard vragenlijst voor mondelinge anamnese door een arts, tijdens het huisbezoek (antwoordmogelijkheden tussen haakjes)

1.	Heeft uw kind ooit astma gehad? (ja; neen-> bij neen ga naar vraag 5)
2.	Op welke leeftijd kwam dit voor? (van: jaar, maand; tot: jaar, maand)
3.	Werd dit door een arts bevestigd? (ja; neen)
4.	Heeft uw kind tijdens het voorbije jaar astma gehad? (ja; neen)
5.	Heeft uw kind ooit geneesmiddelen genomen tegen piepende ademhaling? (ja; neen) Of tegen astma? (ja; neen -> bij neen ga naar vraag 7)
6.	Nam uw kind deze geneesmiddelen tijdens het voorbije jaar? (ja; neen)
7.	Heeft uw kind tijdens het voorbije jaar 's nachts een droge hoest gehad zonder dat dit gepaard ging met een verkoudheid? (ja; neen)
8.	Heeft uw kind ooit gedurende vier opeenvolgende weken dagelijks gehoest? (ja; neen -> bij neen ga naar vraag 10)
9.	Heeft uw kind tijdens het voorbije jaar geneesmiddelen genomen tegen chronisch hoesten (minstens vier weken hoesten)? (ja; neen)
10.	Heeft u tijdens het voorbije jaar opgemerkt dat uw kind tijdens of na een inspanning, of bij het lachen moest hoesten? (ja; neen)
11.	Heeft uw kind ooit piepen of fluiten in de borstkas gehad? (ja; neen -> bij neen ga naar vraag 20)
12.	Heeft uw kind tijdens het voorbije jaar piepen of fluiten in de borstkas gehad? (ja; neen -> bij neen ga naar vraag 16)
13.	Hoeveel aanvallen van piepen of fluiten in de borstkas heeft uw kind tijdens het voorbije jaar gehad? (dagelijks; éénmaal per week; éénmaal per maand; minder dan éénmaal per maand)
14.	Hoe vaak gemiddeld werd de slaap van uw kind tijdens het voorbije jaar door piepen of fluiten in de borstkas gestoord? (één nacht per week of meer; minder dan één nacht per week; minder dan één nacht per maand)
15.	Ging dit piepen of fluiten samen met een verkoudheid? (ja; neen)
16.	Heeft uw kind wel eens meer dan driemaal per jaar een bronchitis met piepen in de borstkas gehad? (ja; neen -> bij neen ga naar vraag 19)
17.	Was dit zo tijdens het voorbije jaar? (ja; neen)
18.	Was het piepen of fluiten in de borstkas tijdens het voorbije jaar ooit zo erg dat uw kind tussen twee ademhalingen hoogstens twee woorden na elkaar kon zeggen? (ja; neen)
19.	Heeft uw kind vooral klachten in de winter/ herfst/ lente/ zomer? (seizoen omcirkelen)
20.	Heeft uw kind meer last van hoesten, piepende ademhaling of kortademigheid in een kamer met vast tapijt? (ja; neen)
21.	Heeft uw kind last van niezen of tranende ogen bij contact met sommige huisdieren? (ja; neen)
22.	Heeft uw kind last van hoesten, piepende ademhaling of kortademigheid bij contact met sommige huisdieren? (ja; neen)
23.	Heeft uw kind last van hoesten, piepende ademhaling of kortademigheid bij contact met (sigaretten)rook? (ja; neen)
24.	Heeft uw kind last van hoesten bij het binnenkomen of buitengaan (warm -koud-overgang)? (ja; neen)
25.	Heeft uw kind last van hoesten, piepende ademhaling of kortademigheid tijdens of na een inspanning? (ja; neen)
26.	Heeft één van beide ouders of beiden, of één van de broers of zussen ooit last gehad van astma, hooikoorts of eczema? (aan te kruisen: astma, hooikoorts, eczeem in de rubrieken: moeder, vader, broers en/of zussen)
27.	Neemt uw kind op dit moment medicatie? (ja; neen) -> welke (naam geneesmiddel + posologie)

De test werd geplaatst op een haarloos deel van de anterieure zijde van de voorarm (of eventueel op de rug), op een droge huid. De houder werd stevig op de huid gedrukt, met een gelijkmatige druk over de acht naalden, en met een lichte schommelbeweging, voor- en achterwaarts en van links naar rechts. De reactie werd afgelezen na 15 minuten. Tijdens deze periode werd de huid niet aangeraakt. De kwaddel en erythemreacties werden op de huid afgetekend met een fijne pen en overgebracht op een doorzichtige kleefband, welke in het dossier werd gekleefd, voor interpretatie van de test op een later ogenblik. De arts die de test uitvoerde beschikte over een urgentiekit met een Epipen® 0.3mg auto-injector en een Ventolin®puff met voorzetkamer.

De huidtest werd enkel uitgevoerd bij leerlingen (i) zonder een acute infectie met koorts; (ii) die geen antihistaminica gebruikten 24 uren voor het onderzoek (liefst 48 – 72 uur); en (iii) geen last hadden van actief eczeem (kan een vals negatieve resultaat opleveren).

Voor interpretatie van het testresultaat werd de grootste binnendiameter van de kwaddel gemeten. Afwezigheid van een kwaddel t.h.v. de beide positieve controles wijst ofwel op een refractaire periode na een massieve degranulatie, ofwel op het gebruik van een anti-histaminicum (meer waarschijnlijk). De afwezigheid van een kwaddel t.h.v. één van de positieve controles wijst op onregelmatige druk bij het aanbrengen van de multitest. De aanwezigheid van een kwaddel en erytheem, zelfs klein, t.h.v. de negatieve controle wijst op hyperreactiviteit van de huid of dermatografisme, en doet twijfels rijzen over de bruikbaarheid van huidtesten bij deze persoon. Bij afwezigheid van een kwaddel t.h.v. beide positieve controles, of de aanwezigheid van een kwaddel t.h.v. de negatieve controle, werd de test als niet interpreteerbaar beschouwd.

Een positieve huidtest werd gedefinieerd als een kwaddel van tenminste 3 millimeter binnendiameter, bij een interpreteerbare test. De afwezigheid van een kwaddel van tenminste 3 millimeter binnendiameter bij een interpreteerbare test, werd als een negatief testresultaat beschouwd.

Expertpanel

De individuele dossiers werden voorbereid en gecentraliseerd door een onderzoeker (MD). Alle dossiers werden ter gelegenheid van twee bijeenkomsten van vier kinderpneumologen⁷ doorgenomen en besproken, blind voor het ISAAC- en FRAST-testresultaat van de opsporingsfase. Deze experts beslisten als college of er al dan niet een vermoeden van astma bestond. Mogelijke uitkomsten waren (i) vermoedelijk astma; (ii) vermoedelijk geen astma; en (iii) onvoldoende informatie beschikbaar om astma te besluiten of uit te sluiten. Het criterium voor de besluitvorming was het nut van doorverwijzing voor verder onderzoek, op basis van de beschikbare gegevens. Na afloop van de tweede bijeenkomst werden alle dossiers (van de eerste en de tweede vergadering) gecontroleerd op consistentie van de getroffen beslissingen.

Gegevensverwerking en statistische analyse

De testgegevens van de leerlingen werden door veldmedewerkers (artsen en verpleegkundigen, leerkrachten) genoteerd op individuele fiches, die samen met de vragenlijst in een Access (© 1997, Microsoft corporation) databestand werden ingebracht. Voor de statistische analyse werd gebruik gemaakt van het SAS System for Windows, versie 8.01 (© 2000, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) en het R-system versie 1.6.2 (© 2003, The R Development Core Team; www.r-project.org) (80).

Voor het beschrijven van de statistische verdeling van een variabele werd steeds het gemiddelde \pm de standaardafwijking vermeld; voor de extrapolatie van gemiddelden, percentages en proporties naar de populatie werd het 95% betrouwbaarheidsinterval (95%BI) gebruikt. Voor continue variabelen is dit het asymptotisch 95%BI, en voor proporties het Wilson-score 95%BI zonder continuïteitscorrectie (81,82), behalve voor de resultaten van het valideringonderzoek, waar de gestratifiëerde steekproefname in rekening werd gebracht (83).

Statistische modellen

De statistische vergelijking van continue variabelen over twee groepen gebeurde met een t-test, en over meerdere groepen met een variantieanalyse (ANOVA). Voor correctie voor versturende variabelen werd een ANOVA of ANCOVA (covariantieanalyse) toegepast, naargelang de verstoorders

⁷ Prof. Dr. F. De Baets (AZ Gent), Prof. Dr. C. De Boeck (UZ Leuven), Prof. Dr. A. Malfroot (AZ -VUB Jette), en Prof. Dr. K. De Saeger (UZ Antwerpen)

van categorische (bv. geslacht) of continue (bv. gestalte) aard waren. Samen met de gebruikte test werd steeds vermeld welke parameters en interacties significant waren. De normaliteit van continue variabelen werd getoetst met een normale kwantielplot (visueel) en Shapiro-Wilk test (formeel). Wanneer een continue variabele te sterk afwijkt van de Gaussverdeling wordt dit vermeld (dit was voor geen enkele variabele het geval).

De vergelijking van categorische variabelen over meerdere groepen gebeurde met een Chi-kwadraat toets, of Fisher's Exact toets in het geval van kleine aantallen. De concordantie van twee afhankelijke categorische variabelen werd getoetst met McNemar's test en de kappa-statistic.

RESULTATEN

Het onderzoek naar de haalbaarheid van de opsporing van astma is complex.

Bij de voorstelling van de resultaten trachten we ons in eerste instantie toe te spitsen op de hoofddoelstellingen van het onderzoek (haalbaarheid van systematische opsporing, met name de diagnostiek en praktische implicaties). Daarnaast is deze studie ook een bron van interessante zijdelingse informatie, die als “capita selecta” wordt gepresenteerd.

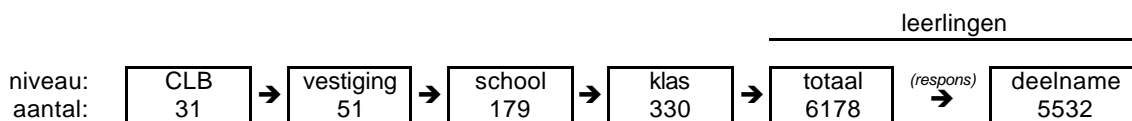
We bespreken achtereenvolgens een aantal aspecten die tot het domein van de opsporing behoren, met name (i) de rekrutering en deelname; (ii) de samenstelling van de steekproef (m.i.v. het sociale en demografische profiel); (iii) het resultaat van de ISAAC, aan de hand waarvan de groep “gekend astma” werd gedefinieerd; (iv) het resultaat van de inspanningsproef of FRAST; (v) de valideringsfase, en diagnostische waarde van de ISAAC en FRAST; en (vi) determinanten van (gekend) astma, en een positief ISAAC of FRAST resultaat. Tenslotte komt ook de impact van de screeningsprocedure op de CLB werking aan de orde, wat tot het domein van de “haalbaarheid” behoort.

Doorheen de beschrijving van de onderzoeksresultaten wordt steeds een onderscheid gemaakt tussen:

- de gehele groep (dit is met inbegrip van leerlingen met gekend astma);
- de groep leerlingen die geen gekend astma hebben; en
- de groep leerlingen met gekend astma.

Rekrutering en deelname

Alle Centra voor Leerlingenbegeleiding in Vlaanderen (n = 75) werden schriftelijk uitgenodigd voor deelname aan het onderzoek. Eenendertig CLB's, met in het totaal 51 vestigingsplaatsen, werden bereid gevonden om het onderzoek uit te voeren in 330 klassen verspreid over 179 scholen. Samen telden zij 6178 leerlingen in het eerste leerjaar (figuur 5).



Figuur 5: Schematische voorstelling van de hiërarchische opbouw van de steekproef

Dit aantal is de theoretisch maximale deelname, berekend op basis van het totaal aantal leerlingen dat voor de deelnemende klassen werd opgegeven. Uiteindelijk werd van de ouder/voogd van 5532 leerlingen (89.5%) een schriftelijke toestemming bekomen.

Het ISAAC-luik van de vragenlijst werd ingevuld door 5483 ouders, en 5163 leerlingen hebben de inspanningstest geheel of gedeeltelijk afgelegd. Dit brengt de reële respons voor de ISAAC op 88.8% (99.1% van de deelnemers) en die van de FRAST op 83.7% (93.3% van de deelnemers).

De lagere respons voor de FRAST vindt voornamelijk zijn oorzaak in absentisme op de dag van afname van de inspanningstest, medische tegenindicaties of een basale piekstroomwaarde die lager lag dan 70 % van de voorspelde waarde (zie verder).

De tabellen 8 en 9 geven een overzicht van de spreiding van de deelnemende klassen over de provincies, respectievelijk de onderwijsnetten. De provincie werd vastgesteld aan de hand van de postcode van de school, en die van het thuisadres van de leerling. Méér dan vier op tien deelnemers werden gerekruteerd in een school in de provincie Antwerpen, die hierdoor ruim is vertegenwoordigd in de steekproef. De provincies Limburg en Vlaams-Brabant, die samen slechts een tiende van de steekproef uitmaken, zijn ondervertegenwoordigd. Zoals te verwachten is er een goede overeenkomst tussen de provincie waarin de leerling school loopt en de provincie waarin hij woont (zie verder).

Tabel 8: Deelname aan het onderzoek: aantal (percentage) klassen en leerlingen naargelang de provincie.

Provincie	Aantal (percentage) klassen per provincie		Aantal (percentage) leerlingen volgens postcode v/d school		Aantal (percentage) leerlingen volgens postcode thuisadres ^b	
Antwerpen	135	(40.9)	2268	(41.0)	2264	(40.9)
Limburg	31	(9.4)	473	(8.6)	487	(8.8)
Vlaams Brabant ^a	7	(2.1)	130	(2.3)	94	(1.7)
Oost-Vlaanderen	96	(29.1)	1656	(29.3)	1620	(29.3)
West-Vlaanderen	61	(18.5)	1005	(18.2)	998	(18.0)
Wallonië	-		-		44	(0.8)
Buitenland	-		-		24	(0.4)
Totaal	330	(100.0)	5532	(100.0)	5531	(100.0)

^a m.i.v. het Brussels Hoofdstedelijk Gewest; ^b 1 ontbrekende waarde

Ruim de helft van de leerlingen in de steekproef volgen school in het vrij gesubsidieerd onderwijs, terwijl in het gemeenschapsonderwijs en het officieel gesubsidieerd onderwijs elk een klein kwart van de leerlingen school lopen (tabel 9). Leerlingen van het gemeenschapsonderwijs zijn hierdoor relatief ruim vertegenwoordigd, leerlingen van het vrij onderwijs eerder ondervertegenwoordigd.

Tabel 9: Deelname aan het onderzoek: Aantal (percentage) klassen en leerlingen naargelang het onderwijsnet van de school en naargelang het type toezichthoudend CLB.

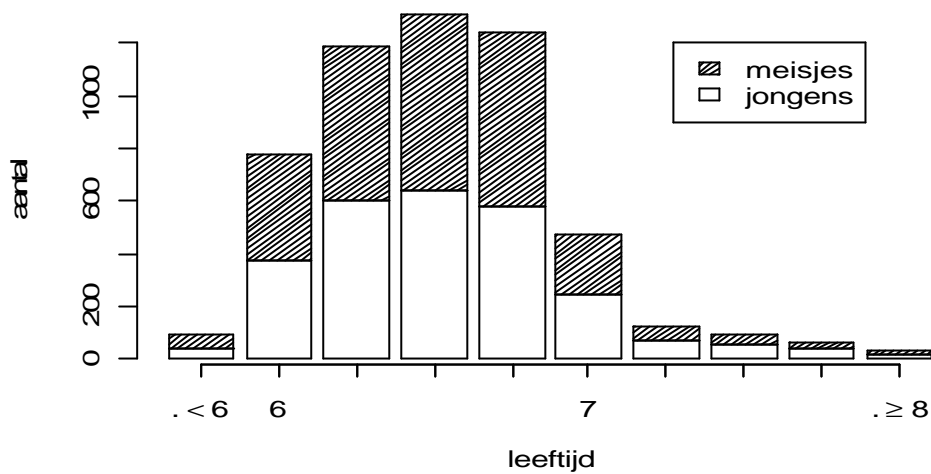
Net	Onderwijsnet van de school		Type toezichthoudend CLB	
	Klassen	Leerlingen	Klassen	Leerlingen
Gemeenschapsonderwijs (GO)	74	1137 (20.6)	87	1369 (24.8)
Officieel gesubsidieerd onderwijs (OGO)	78	1288 (23.3)	18	301 (5.4)
Vrij gesubsidieerd onderwijs (VGO)	178	3107 (56.2)	225	3862 (69.8)
Totaal	330	5532 (100.0)	330	5532 (100.0)

Samenstelling van de steekproef

Deze paragraaf geeft een overzicht van de demografische en sociale samenstelling van de groep deelnemers waarvan een schriftelijke toestemming tot deelname werd bekomen.

Geslacht en Leeftijd

In de groep deelnemers ($n = 5532$) vinden we 2791 meisjes (50.5%) en 2737 jongens (49.5%). Van 4 leerlingen is het geslacht niet gekend. De gemiddelde leeftijd bedraagt 6.6 ± 0.4 jaar ($n = 5520$), en is voor jongens (6.7 ± 0.4 jr.) en meisjes (6.6 ± 0.4 jr.) van vergelijkbare grootteorde⁸. De jongste en oudste deelnemers zijn respectievelijk 4.8 en 10.4 jaar oud (figuur 6). Van 12 leerlingen is de geboortedatum niet gekend.



Figuur 6: Histogram van de leeftijd (in jaren, per kwartaal) van deelnemende jongens (n=2737) en meisjes (n=2791).

Gestalte

De gestalte, zoals geregistreerd door het CLB tijdens het medisch onderzoek in het eerste leerjaar van het basisonderwijs (d.i. enkele dagen tot weken vóór de testafname), bedraagt gemiddeld 120.4 ± 5.5 cm met een spreiding van 100 tot 142.5 cm (n=5422). Van 110 leerlingen is de gestalte niet gekend. Jongens uit het eerste leerjaar zijn significant groter (120.9 ± 5.41 cm, n = 2680) dan meisjes (119.9 ± 5.45 cm, n = 2738), en de gestalte neemt gemiddeld toe met de leeftijd⁹ (ANCOVA: $p < 0.0001$ voor geslacht en leeftijd, geen significante interactie).

Woonplaats

De woonplaats van de leerling, vastgesteld aan de hand van de postcode van het thuisadres, is – zoals verwacht – een goede weerspiegeling van de geografische spreiding van de klassen (tabel 8). De provincies Antwerpen en Oost-Vlaanderen zijn ruim vertegenwoordigd, leerlingen uit Vlaams Brabant en Limburg komen relatief weinig voor in de steekproef.

Sociale achtergrond

De sociale achtergrond van de individuele leerlingen wordt omschreven aan de hand van het opleidingsniveau (hoogst behaalde diploma, tabel 10) en het beroepsstatuut van beide ouders (tabel 11).

⁸ De gemiddelde leeftijd van de jongens ligt 6 dagen boven die van de meisjes. Omwille van de grote omvang van de steekproef, is dit verschil – hoewel beperkt – wel statistisch significant (t-test, $p = 0.04$)

⁹ De leeftijd van de testafname wordt hier in rekening gebracht. De exacte leeftijd op het ogenblik van de gestaltemeting is niet gekend, maar verschilt slechts enkele dagen of weken met die van de testafname.

Over het algemeen is er een goede overeenkomst tussen het opleidingsniveau van de vader en dat van de moeder (Pearson correlatiecoëfficiënt 0.63; 0.61 – 0.65). In het geval het hoogst behaalde diploma van beide ouders gekend is heeft 62.8% hetzelfde opleidingsniveau, en verschilt nog eens 31.0% slechts 1 niveau.

Tabel 10: Aantal (percentage) leerlingen naargelang het hoogst behaalde diploma van vader en moeder

Opleidingsniveau	Vader ^a	Moeder ^b
Buitengewoon onderwijs	46 (0.9)	57 (1.1)
Lager onderwijs	227 (4.5)	253 (4.8)
Lager secundair onderwijs	1041 (20.5)	933 (17.9)
Hoger secundair onderwijs	2061 (40.6)	2084 (39.9)
Hoger of universitair onderwijs	1706 (33.6)	1896 (36.3)
Totaal	5081 (100.0)	5223 (100.0)

^a 451 ontbrekende waarden; ^b 309 ontbrekende waarden

Uit het beroepsstatuut van de ouders blijkt dat 2.9 % van de vaders en 25.3% van de moeders geen betaalde beroepsactiviteiten uitoefent. Een kleine helft van de ouders (46.4 %) heeft hetzelfde beroepsstatuut, wanneer we huisvrouw/man en werkloos samenvoegen (en als een categorie “geen betaalde beroepsactiviteiten” beschouwen). Van 94 kinderen (1.84%) heeft geen van beide ouders een betaalde beroepsactiviteit.

Tabel 11: Aantal (percentage) leerlingen naargelang het beroepsstatuut van vader en moeder

Beroepsstatuut	Vader ^a	Moeder ^b
Arbeider	2064 (39.9)	898 (16.9)
Bediende	1927 (37.2)	2491 (46.8)
Zelfstandige	1037 (20.0)	584 (11.0)
Huisvrouw / huisman	39 (0.8)	1053 (19.8)
Werkloos	106 (2.1)	294 (5.5)
Totaal	5174 (100.0)	5322 (100.0)

^a 358 ontbrekende waarden; ^b 210 ontbrekende waarden

Niet ingevulde vragen

Voor zowel het opleidingsniveau als het beroepsstatuut ontbreken meer data (“niet ingevuld”) voor de vaders dan voor de moeders. Of dit wijst op éénoudergezinnen is niet bekend omdat in de vragenlijst niet werd gepeild naar de gezinssamenstelling. Voor 309 vaders (5.6%) en 172 moeders (3.1%) ontbraken zowel het opleidingsniveau als het beroepsstatuut. Op 157 vragenlijsten (2.8 %) was voor geen van beide ouders een sociale indicator ingevuld; op 15 vragenlijsten (0.3%) ontbraken uitsluitend de gegevens van de moeder; op 152 (2.8%) uitsluitend de gegevens over de vader. In de volgende paragraaf trachten we het niet ingevulde beroepsstatuut in rekening te brengen.

Het beroepsstatuut als proxy-indicator voor het gezinsinkomen

Naast het opleidingsniveau en het beroepsstatuut van de ouders is ook het gezinsinkomen een potentieel belangrijke sociale indicator. Een rechtstreekse vraag naar het inkomen kan echter leiden tot verhoogde non-respons, en er is weinig zekerheid of de antwoorden een getrouwe weergave zijn van de realiteit (84).

We kunnen aan de hand van het beroepsstatuut van de ouders wel schatten over welk inkomen het gezin beschikt – t.t.z. het aantal ouders (= 0, 1 of 2) met een inkomen – en dit gebruiken als vereenvoudigde proxy-indicator van het gezinsinkomen. Meer bepaald werkloosheid van beide ouders of van een alleenstaande ouder (t.t.z. géén inkomen uit beroepsactiviteiten) wordt aanzien als een belangrijke risicofactor voor kansarmoede (85,86), en de eventueel daarmee gepaard gaande

gezondheidsproblemen. Concreet wordt, met uitsluiting van die vragenlijsten waarop geen enkele sociale indicator werd ingevuld (voor moeder noch vader), het aantal vermelde betaalde beroepsactiviteiten (arbeider, bediende of zelfstandige) opgeteld. Op deze wijze wordt er van uitgegaan dat, wanneer het beroep van een ouder niet is ingevuld, deze ouder ofwel werkloos is, ofwel geen deel uitmaakt van het gezin.

Volgens deze alternatieve codering werd voor beide ouders een betaalde beroepscategorie vermeld bij 3828 leerlingen (71.2%), voor slechts één ouder bij 1345 leerlingen (25.0%, 1200 moeders en 145 vaders), en voor geen enkele ouder bij 202 (3.8%) leerlingen. Vragenlijsten waarop geen enkele sociale indicator werd ingevuld (n=157) werden niet in rekening gebracht.

ISAAC VRAGENLIJST**International Study of Asthma and Allergies in Childhood****Samenvatting**

Met het onderzoeksluik "ISAAC" (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) worden leerlingen met gekend astma geïdentificeerd, en symptomen suggestief voor astma opgespoord. De vragenlijst werd ingevuld voor 5483 leerlingen (99.1% van de deelnemers), waarvan 307 (5.6%) met "gekend astma", en 5176 (94.4%) zonder gekend astma. Een positieve ISAAC-test werd opgetekend bij 286 (93.8%) leerlingen met gekend astma en bij 1136 (22.0%) leerlingen zonder gekend astma. Zowel gekend astma als een positieve ISAAC-test komen frequenter voor bij jongens dan bij meisjes. Opvallend is dat voor een betrekkelijk grote groep leerlingen relatief ernstige symptomen worden gerapporteerd (33.9% van de groep met gekend astma; 1.3% van de groep zonder gekend astma).

Deze paragraaf geeft een uitgebreid overzicht van het resultaat van de ISAAC-module bij alle leerlingen (met en zonder gekend astma), de groep leerlingen met gekend astma, en tenslotte de groep leerlingen zonder gekend astma.

Het onderzoeksluik "ISAAC" heeft tot doel leerlingen met gekend astma te identificeren, en klachten – suggestief voor astma – op te sporen. De vragen naar astma tijdens de voorgaande 12 maanden (vraag 9) en het gebruik van astmamedicatie (vragen 10 en 11) definiëren leerlingen met gekend astma. De vragen betreffende astmamedicatie maken geen deel uit van de standaard vragenlijst zoals die door de *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) werd voorgesteld. De vragen 1 tot 8 zijn de zogenaamde kernvragen van de astma module van de ISAAC vragenlijst. Een "positieve" ISAAC test wordt gedefinieerd als een bevestigend antwoord op de vragen naar "piepen of fluiten tijdens de voorbije 12 maanden" (vraag 2), "ooit astma" (vraag 6), "piepen bij inspanning" (vraag 7) of een "nachtelijke droge hoest" (vraag 8).

We bespreken achtereenvolgens het resultaat van de bevraging bij alle leerlingen, de identificatie van leerlingen met gekend astma en het resultaat van de ISAAC in deze groep, en tenslotte het resultaat van de ISAAC in de groep leerlingen die geen gekend astma hebben.

Alle leerlingen

Het onderdeel van de vragenlijst dat peilt naar symptomen die suggestief zijn voor astma (ISAAC) werd geheel of gedeeltelijk ingevuld voor 5483 leerlingen (99.1% van de deelnemers); voor 49 leerlingen was de ISAAC vragenlijst volledig blanco.

Van de ISAAC vragen zijn "ooit piepen of fluiten" (vraag 1) en "nachtelijke droge hoest" (vraag 8) veruit de meest frequente symptomen die voor de leerlingen worden aangeduid. Beide komen voor bij meer dan een vijfde van de leerlingen in het onderzoek (tabel 12a). Vraag 2 ("piepen of fluiten tijdens de voorbije 12 maanden") was uitsluitend te beantwoorden in het geval van een positief antwoord op vraag 1 ("ooit piepen/fluiten"). De prevalentie wordt evenwel berekend op de totale groep, waarbij een negatief antwoord op vraag 1 wordt beschouwd als een negatief antwoord op vraag 2.

Tabel 12a: Prevalentie van astma en astmasymptomen volgens de ISAAC vragenlijst (vragen 1, 2, 6–8), en huidig astma (vraag 9) en medicatiegebruik (vraag 10).

	Aantal	percentage	(95% BI)
1. Piepen of fluiten ooit (n=5461) ^a	1244	22.8	(21.7 – 23.9)
2. Piepen of fluiten voorbij 12 maanden (n=5441) ^b	501	9.2	(8.5 – 10.0)
6. Astma ooit (n=5390) ^c	233	4.3	(3.8 – 4.9)
7. Piepen bij inspanning 12 maanden (n=5390) ^d	198	3.7	(3.2 – 4.2)
8. Nachtelijke droge hoest 12 maanden (n=5409) ^e	1188	22.0	(20.9 – 23.1)
9. Astma voorbij 12 maanden (n=5401) ^{f,h}	124	2.3	(1.9 – 2.7)
10. Medicatie voor astma voorbij 12 maanden (n=2626) ^{g,h}	160	6.1	(5.2 – 7.1)

Ontbrekende waarden: ^a 22; ^b 42; ^c 93; ^d 93; ^e 74; ^f 82; ^g 2857; voor 49 leerlingen is geen vragenlijst beschikbaar.

^h Vragen 9 en 10 maken geen deel uit van de standaard ISAAC vragenlijst

Positief testresultaat (totale groep)

De ISAAC-test werd als positief beschouwd wanneer voor de leerling de vragen 2, 6, 7 en/of 8 positief werden beantwoord, wat gebeurde voor 1422 op een totaal van 5483 leerlingen (25.9%; 24.8 – 27.1). Voor de berekening van dit resultaat werd een ontbrekend antwoord als negatief beschouwd. Voor 2 leerlingen was geen enkele van de kernvragen ingevuld.

Voor twee op drie leerlingen (n = 983; 17.9%) was het positieve testresultaat toe te schrijven aan slechts één positief antwoord, waarvan 794 (14.4%) uitsluitend omwille van een nachtelijke droge hoest. Het andere derde waren leerlingen met twee (n = 246; 4.5%), drie (n = 127; 2.3%), of vier (n = 66; 1.2%) klachten.

Ernst van de symptomen

ISAAC-vragen 3, 4 en 5 peilen naar de ernst van de astmasymptomen, en waren enkel in te vullen voor die leerlingen die de voorbij 12 maanden last hadden van een piepende ademhaling (tabel 12b). De percentages zijn dan ook op deze groep berekend¹⁰.

Als we ernstig astma definiëren als (i) het voorbij jaar 4 tot 12 aanvallen van piepen of meer, of (ii) het voorbij jaar één of meer nachten per week een gestoorde slaap door piepen, of (iii) het voorbij jaar ooit zo erg piepen dat de leerling geen twee woorden kon zeggen zonder tussenin te ademen, dan komt dit voor bij ten minste 172 (3.2%; 2.7 – 3.7) leerlingen in het eerste leerjaar. Voor 39 leerlingen werden twee “ernstige” symptomen vermeld, bij 7 kinderen zelfs de drie symptomen.

Leerlingen met gekend astma

Gekend astma werd volgens het onderzoeksprotocol gedefinieerd als een positief antwoord op de vraag “Heeft uw kind in de laatste 12 maanden astma gehad?” (vraag 9). Deze werd voor 124 (2.3%; tabel 12a) leerlingen positief beantwoord. Bij de vraag “Zo ja, neemt uw kind hiervoor medicatie?” (vraag 10) werd echter voor 51 leerlingen (0.9%) aangegeven dat ze astma medicatie gebruikten, hoewel de vraag betreffende huidig astma negatief of niet beantwoord was. Controle van de aard van de medicatie (vraag 11, “Welke medicatie neemt uw kind wegens astma?”). wijst – op 1 leerling na – inderdaad op geneesmiddelen die astma suggereren. Bijkomend werd voor nog eens 132 leerlingen

¹⁰ Voor de eventuele omrekening van de prevalenties naar de totale populatie wordt als deler 5441 (aantal antwoorden op vragen 1 en 2) min het aantal ontbrekende antwoorden op de betreffende vraag gebruikt. Zo werden 80 / (5441 – 37) = 1.5 % van de leerlingen het voorbij jaar méér dan 1 nacht per week in hun slaap gestoord door een piepende ademhaling.

Tabel 12b: Ernst van astmasymptomen bij leerlingen met een piepende ademhaling (vragen 3–5).

	Aantal	Percentage ^a	(95% BI)
3. Aantal aanvallen van piepende ademhaling (n=475) ^a			
geen	32	6.7	(4.8 – 9.4)
1 tot 3	342	72.0	(67.8 – 75.8)
4 tot 12	75	15.8	(12.8 – 19.3)
meer dan 12	26	5.5	(3.8 – 7.9)
4. Frequentie van een gestoorde slaap door piepende ademhaling (n= 464) ^b			
Nooit	157	33.8	(29.7 – 38.3)
< 1 nacht per week	227	48.9	(44.4 – 53.5)
≥ 1 nacht per week	80	17.2	(14.1 – 20.9)
5. Ooit spreken beperkt door piepende ademhaling (n=489) ^c	45	9.2	(7.0 – 12.1)

^a percentages berekend op het aantal leerlingen dat de voorbije 12 maanden last had van een piepende ademhaling.

^a 26, ^b 37, en ^c 12 ontbrekende waarden

(2.4%) het gebruik van astmamedicatie opgegeven (vraag 11, “*Welke medicatie neemt uw kind wegens astma?*”), hoewel vragen 9 en 10 negatief of niet werden beantwoord.

Op basis van deze informatie werd besloten om het gebruik van astmamedicatie tijdens het voorbije jaar eveneens te beschouwen als “gekend astma”, hoewel dit aanvankelijk niet als criterium werd voorzien in het onderzoeksprotocol. Het aantal leerlingen met gekend astma wordt op deze wijze op 307 gebracht (5.6%; 5.0 – 6.2), waarvan 132 meisjes (43.0%) en 175 jongens (57.0%). De gemiddelde leeftijd (6.6 ± 0.4 jaar; $n = 306$), verschilt niet significant van die van leerlingen zonder gekend astma ($p = 0.07$).

De gemiddelde lengte van de groep leerlingen met gekend astma, zoals geregistreerd tijdens het voorafgaande medische onderzoek door het CLB, bedraagt 119.7 ± 5.1 cm met een spreiding van 107 tot 134.5 cm ($n = 297$). Dit gemiddelde ligt méér dan een halve centimeter beneden dat van de leerlingen zonder gekend astma (120.4 ± 5.5). Na correctie voor leeftijd en geslacht (ANCOVA) is er een significante interactie tussen “gekend astma” en leeftijd. Deze wordt vermoedelijk veroorzaakt door de kleine groep jongens met gekend astma die ouder zijn dan 8 jaar (deze zijn relatief klein voor hun leeftijd). Wanneer we de analyse beperken tot de leeftijden 6 – 8 jaar ($n = 5387$) zijn leerlingen met gekend astma significant kleiner ($p = 0.01$, geen significante interacties).

In de groep met gekend astma komen zoals verwacht vaker respiratoire symptomen voor. Twee op drie leerlingen met gekend astma vermeldde “*piepen of fluiten de voorbije 12 maanden*”, en driekwart een “*nachtelijke droge hoest*” (tabel 13a). Noteer dat voor minder dan de helft van de leerlingen waarvoor wij “gekend astma” noteren, expliciet werd aangeduid dat ze het voorbije jaar astma hadden (vraag 9). Dit is het gevolg van de hoger vermelde aanpassing van de definitie.

Tabel 13a: Prevalentie van astmasymptomen volgens de ISAAC vragenlijst (vragen 1, 2, 6 – 8), en huidig astma (vraag 9), bij leerlingen met gekend astma (n=307).

	Aantal	Percentage	(95% BI)
1. Piepen of fluiten ooit (n=306) ^a	259	84.6	(80.2 – 88.2)
2. Piepen of fluiten voorbije 12 maanden (n=299) ^b	204	68.2	(62.8 – 73.2)
6. Astma ooit (n=270) ^c	140	51.8	(45.9 – 57.7)
7. Piepen bij inspanning 12 maanden (n=283) ^d	121	42.8	(37.1 – 48.6)
8. Nachtelijke droge hoest 12 maanden (n=297) ^e	227	76.4	(71.3 – 80.9)
9. Astma voorbije 12 maanden (n=274) ^f	124	45.3	(39.5 – 51.2)

Ontbrekende waarden: ^a 1; ^b 8; ^c 37; ^d 24 ^e 10; ^f 33

Positief testresultaat (leerlingen met astma)

De ISAAC-test wordt als positief beschouwd bij een bevestigend antwoord op de vragen 2, 6, 7 en/of 8, wat het geval was bij 286 (93.2%; 89.8 – 95.5) van de 307 leerlingen met gekend astma. Bij telkens

ongeveer een kwart van de leerlingen was de test positief omwille van één (n = 71; 23.1%) , twee (n = 82; 26.7%) of drie (n = 75; 24.4%) klachten, en 58 leerlingen (18.9%) scoorde op alle vier de vragen positief. Een negatieve ISAAC-test (geen enkele kernvraag bevestigd) werd opgetekend bij 21 leerlingen (6.8%) met gekend astma. Het is mogelijk dat enkele leerlingen wegens een adequate behandeling het voorgaande jaar klachtenvrij waren. Normaal gezien zou iedereen uit deze groep ten minste vraag 6 (“*ooit astma*”) positief beantwoord moeten hebben.

Ernst van de symptomen bij leerlingen met gekend astma

Tabel 13b geeft een overzicht van de frequentie en de ernst van een piepende of fluitende ademhaling. Als we hoger aangehaalde definitie van ernstige klachten hanteren komt dit in de groep leerlingen met gekend astma 104 keer voor (33.9%; 28.8 – 39.3). Dit is tien maal frequenter dan in de ganse populatie van leerlingen van het eerste leerjaar. Voor 28 leerlingen werden twee “ernstige” criteria vermeld, voor zes leerlingen waren dit er drie.

Tabel 13b: Ernst van astmasymptomen bij leerlingen met een piepende ademhaling (vragen 3–5).

	Aantal	Percentage ^a	(95% BI)
3. Aantal aanvallen van piepende ademhaling (n=195)^a			
geen	4	2.0	(0.8 – 5.2)
1 tot 3	115	59.0	(52.0 – 65.6)
4 tot 12	51	26.2	(20.5 – 32.7)
meer dan 12	25	12.8	(8.8 – 18.2)
4. Frequentie van een gestoorde slaap door piepende ademhaling (n= 186)^b			
Nooit	42	22.6	(17.2 – 29.1)
< 1 nacht per week	102	24.8	(47.7 – 61.8)
≥ 1 nacht per week	42	22.6	(17.2 – 29.1)
5. Ooit spreken beperkt door piepende ademhaling (n=200)^c			
	26	13.0	(9.0 – 18.4)

^a percentages berekend op het aantal leerlingen dat de voorbije 12 maanden last had van een piepende ademhaling (n=204).

^a 9, ^b 18, en ^c 4 ontbrekende waarden

Gebruik van geneesmiddelen

Van de 307 kinderen met gekend astma gebruiken er 298 (97.1%) geneesmiddelen. Het is waarschijnlijk dat de hoge prevalentie van medicatiegebruik zijn oorzaak vindt in de (gewijzigde) definitie van gekend astma (zie hoger).

Leerlingen zonder gekend astma

In deze paragraaf bespreken we het resultaat van de ISAAC vragenlijst bij de leerlingen die volgens hoger aangehaalde definitie geen gekend astma hebben (n = 5176). Deze groep omvat 2632 meisjes (50.9%) en 2540 jongens (49.1%), met een gemiddelde leeftijd van 6.6 ± 0.4 jaar. Van 4 leerlingen is het geslacht niet gekend en van 12 leerlingen was de geboortedatum niet ingevuld op de vragenlijst.

Het resultaat van de ISAAC vragenlijst is erg gelijklopend met dat van de totale groep, met “*ooit piepen of fluiten*” en “*nachtelijke droge hoest*” als meest voorkomende klachten. Wanneer leerlingen ooit last hadden van piepen of fluiten was dit drie op tien keren nog steeds het geval de voorbije 12 maanden. De items “*astma voorbije 12 maanden*” en “*medicatie voor astma*” komen in deze groep per definitie niet voor (tabel 14a).

Tabel 14a: Prevalentie van astmasymptomen volgens de ISAAC vragenlijst (vragen 1, 2, 6–8), bij leerlingen zonder gekend astma (n=5176).

	Aantal	Percentage	95% BI
1. piepen of fluiten ooit (n=5155) ^a	985	19.1	(18.1 – 20.2)
2. piepen of fluiten voorbij 12 maanden (n=5153) ^b	297	5.8	(5.2 – 6.4)
6. astma ooit (n=5120) ^c	93	1.8	(1.5 – 2.2)
7. piepen bij inspanning 12 maanden (n=5107) ^d	77	1.5	(1.2 – 1.9)
8. nachtelijke droge hoest 12 maanden (n=5112) ^e	961	18.8	(17.8 – 19.9)

Ontbrekende waarden: ^a 21; ^b 23; ^c 56; ^d 69^e 64;

Positief testresultaat (leerlingen zonder gekend astma)

De ISAAC-test wordt als positief beschouwd bij een bevestigend antwoord op de vragen 2, 6, 7 en/of 8, wat gebeurde voor 1136 (21.9%; 20.8 – 23.1) van de 5176 leerlingen zonder gekend astma. De prevalentie van een positieve ISAAC-test is hoger bij jongens (23.7%; 22.0 – 25.4) dan bij meisjes (20.3%; 18.8 – 21.9) ($p = 0.004$). In de meeste gevallen is de positieve testuitslag het resultaat van één klacht ($n = 912$; 17.6%). Leerlingen met twee ($n = 164$; 3.2%), drie ($n = 52$; 1.0%) of vier klachten ($n = 8$; 0.2%) zijn beduidend minder vertegenwoordigd.

Ernst van de symptomen bij leerlingen zonder gekend astma

Tabel 14b geeft een overzicht van de frequentie van ernstige symptomen bij leerlingen met een piepende of fluitende ademhaling. Volgens hoger aangehaalde definitie hebben 69 leerlingen (1.3%; 1.1 – 1.7) ernstige klachten. Voor 11 leerlingen werden twee “ernstige” klachten vermeld, en voor één leerling de drie criteria.

Tabel 14b: Ernst van astmasymptomen bij leerlingen met een piepende ademhaling (vragen 3–5).

	Aantal	Percentage ^a	95% BI
3. Aantal aanvallen van piepende ademhaling (n=280) ^a			
geen	28	10.0	(7.0 – 14.1)
1 tot 3	227	81.1	(76.1 – 85.2)
4 tot 12	24	8.6	(5.8 – 12.4)
meer dan 12	1	0.4	(0.1 – 2.0)
4. Frequentie van een gestoorde slaap door piepende ademhaling (n= 278) ^b			
Nooit	115	41.1	(35.7 – 47.2)
< 1 nacht per week	125	45.0	(39.2 – 50.8)
≥ 1 nacht per week	38	13.7	(10.1 – 18.2)
5. Ooit spreken beperkt door piepende ademhaling (n=289) ^c	19	6.6	(4.2 – 10.0)

^a percentages berekend op het aantal leerlingen dat de voorbij 12 maanden last had van een piepende ademhaling (n=297).

^a 17, ^b 19, en ^c 8 ontbrekende waarden

FRAST

Free Running Asthma Screening Test

Samenvatting

De FRAST (*Free Running Astma Screening Test*) werd met een geldig resultaat afgelegd door 5146 leerlingen (93.0% van de deelnemers), van wie 280 met gekend astma. De test was positief (een daling van de piekstroom van 15% of meer na inspanning) bij 574 leerlingen (11.2%). De frequentie van een positieve test ligt beduidend hoger bij leerlingen met gekend astma (18.6%) dan bij leerlingen zonder gekend astma (10.7%).

De inspanningstest (FRAST, *Free Running Astma Screening Test*) vormt het tweede luik van het opsporingsonderzoek. Deze test is eerder fysiologisch, en berust op een daling van de piekstroom (PEF, *Peak Expiratory Flow*) ten gevolge van een bronchoconstrictie na het inademen van koude, droge lucht. Een voldoende volume ingeademde lucht wordt verzekerd door de leerling gedurende 6 minuten te laten hardlopen aan 80 à 90% van de maximale hartfrequentie.

In deze paragraaf worden de resultaten van deze inspanningstest beschreven. Er wordt een overzicht gegeven van (i) de deelname en afwijkingen op het protocol, (ii) de piekstroom voor en na de inspanning, (iii) de prevalentie van een positieve test, en (iv) het optreden van (ademhalings-) klachten tijdens of vlak na de inspanning. Tenslotte worden het resultaat van ISAAC uit het vorige hoofdstuk getoetst aan dat van de FRAST.

Tijdens de bespreking van de inspanningstest (FRAST) worden de resultaten van leerlingen met gekend astma, en leerlingen zonder gekend astma steeds naast mekaar geplaatst. De voornaamste invalshoek is echter de groep leerlingen zonder gekend astma, omdat zij de feitelijke doelgroep van deze studie (opsporing van niet gekend astma) zijn.

Deelname aan de inspanningstest (FRAST)

Van de 5532 leerlingen, waarvoor de ouders schriftelijke toestemming voor deelname gaven, hebben er 5163 effectief de inspanningstest afgelegd (tabel 15). Dit brengt de respons voor de FRAST op 83.6% (t.o.v. alle 6178 leerlingen in het eerste leerjaar van de deelnemende klassen). Van de deelnemers aan het onderzoek heeft 93.3% de inspanningsproef afgelegd. De voornaamste redenen om niet deel te nemen zijn (zie ook tabel 15):

(i) een *medische tegenindicatie* om zes minuten te lopen aan ten minste 80-90% van de maximale hartfrequentie (hartritmestoornissen, stenosen van het linkerhartuitflowgebied, en orthopedische pathologie), werd gerapporteerd voor 45 leerlingen, waarvan de helft heeft deelgenomen aan de inspanningsproef. In het draaiboek werd een lijst met mogelijke tegenindicaties opgesomd, maar de CLB-arts diende deze niet op de vragenlijst te specificeren.

(ii) een *basale piekstroomwaarde* (vóór de inspanning) lager dan 70 % van de voorspelde waarde op basis van de gestalte. Dit was het geval voor 243 leerlingen, waarvan er 210 (86%) toch hebben deelgenomen aan de inspanningsproef (figuur 7d).

(iii) het *voortijdig stopzetten* van de inspanningsproef. Honderdzestig leerlingen hebben de inspanningproef onderbroken vóór de vooropgestelde tijdsduur van zes minuten. De gemiddelde tijd waarna werd gestopt was 3.5 ± 1.2 minuten. Van de groep die voortijdig stopte heeft de helft 3.5

minuten of langer gelopen; drie op tien leerlingen liepen 4 minuten of langer; en één leerling op tien onderbrak de inspanning minder dan een minuut voor het aflopen van de normale testduur. Van 144 leerlingen (90%) is de piekstroom na 5 of na 10 minuten beschikbaar. De voornaamste redenen om te stoppen zijn vermoeidheid (58.8%), kortademigheid (16.9%) en buikpijn (7.5%), waarbij opvalt dat leerlingen met gekend astma significant meer stoppen wegens kortademigheid (36.8%) in vergelijking met de anderen (14.2%, $p = 0.02$).

(iv) *andere oorzaken* voor het ontbreken van een testresultaat zijn afwezigheid op de dag dat de inspanningsproef werd afgenomen, en noodgedwongen uitstel/afstel van de testafname wegens de slechte weeromstandigheden. In tegenstelling tot de ISAAC-module (een vragenlijst; thuis in te vullen) is de afname van de FRAST omwille van organisatorische redenen gebonden aan een bepaald tijdstip (datum en uur). Dit heeft tot gevolg dat van leerlingen, afwezig op de dag van de testafname, geen resultaat beschikbaar is, ook al werd van de ouder of voogd de toestemming verkregen.

Leerlingen die tot één van bovenstaande categorieën behoren (bv. medische tegenindicatie), maar die toch de inspanningsproef hebben afgelegd, en waarvan het resultaat beschikbaar is, werden in de analyse opgenomen.

Gekend astma was geen tegenaanwijzing voor deelname. Noteer evenwel dat deze leerlingen de test aflegden met het normale gebruik van hun onderhoudsmedicatie.

Tabel 15: Aantal (percentage) leerlingen dat aan de inspanningsproef heeft deelgenomen

	Alle leerlingen (n = 5532)	Leerlingen met gekend astma (n = 307)	Leerlingen zonder gekend astma (n = 5225)
medische tegenindicatie	45 (0.8)	3 (1.0)	42 (0.8)
met testresultaat	22 (0.4)	2 (0.6)	20 (0.4)
zonder testresultaat	23 (0.4)	1 (0.3)	22 (0.4)
basale piekstroomwaarde < 70% voorspelde waarde ^a	243 (4.4)	16 (5.2)	225 (4.3)
met testresultaat	210 (3.8)	15 (4.9)	195 (3.7)
zonder testresultaat	31 (0.6)	1 (0.3)	30 (0.6)
vroegtijdig stoppen van de inspanning	160 (2.9)	19 (6.2)	141 (2.7)
met testresultaat	144 (2.6)	17 (5.5)	127 (2.4)
zonder testresultaat	16 (0.3)	2 (0.6)	14 (0.3)
geen testafname ^b	318 (5.7)	24 (7.8)	294 (5.6)
totaal deelname	5163 ^c (93.3)	282 ^c (91.8)	4881 ^c (93.4)
totaal met resultaat	5146 ^d (93.0)	280 ^d (91.2)	4866 ^d (93.1)

^a voor 110 leerlingen is de lengte niet gekend; voor 243 leerlingen is er geen basale piekstroomwaarde beschikbaar

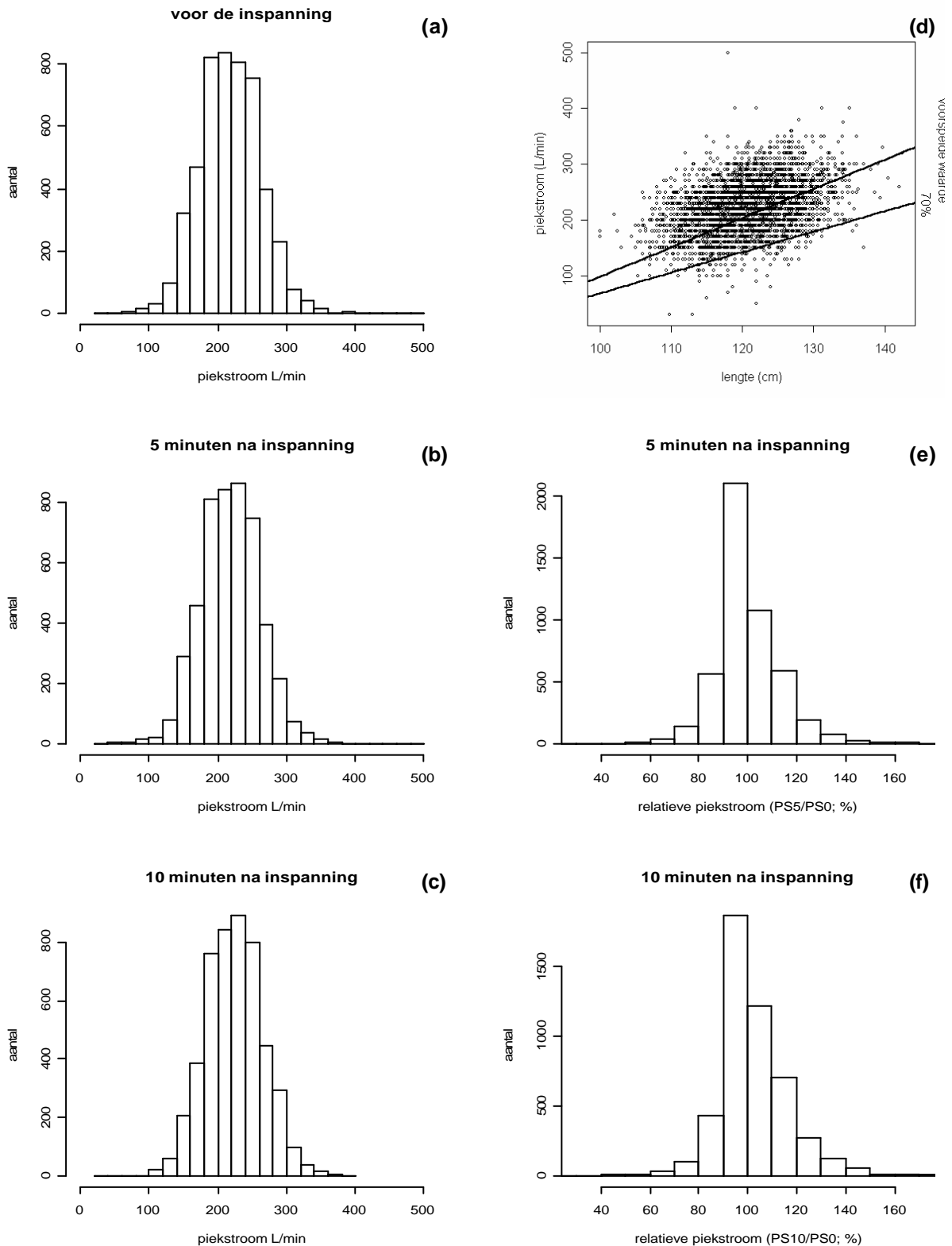
^b leerlingen afwezig op dag van de testafname, of testafname niet uitgevoerd wegens het slechte weer.

^c drie leerlingen (twee zonder, en een met gekend astma) voldoen aan 2 exclusiecriteria

^d van 16 leerlingen die voortijdig stopten (14 zonder en 2 met gekend astma) is er geen piekstroom na inspanning beschikbaar; van één leerling zonder gekend astma ontbreekt de piekstroom vóór inspanning

De piekstroom vóór en na inspanning

De gemiddelde piekstroom schommelt vóór de inspanning (basale waarde) rond de 220 liter per minuut (tabel 16), en blijft – bij leerlingen zonder gekend astma – na de inspanning min of meer stabiel (na 5 minuten, $p = 0.5$) of neemt lichtjes toe (na 10 minuten, $p < 0.001$). Dit weerspiegelt zich in de relatieve piekstroom na 5 en 10 minuten (t.o.v. de basale waarde) van ongeveer 100%.



Figuur 7: Grafisch overzicht van de piekstroom bij leerlingen zonder gekend astma; **(a)(b)(c)** histogram van de piekstroom voor en vijf en tien minuten na de inspanning; **(d)** basale piekstroom naargelang de gestalte, met aanduiding van de voorspelde waarde; **(e)(f)** relatieve piekstroom vijf en tien minuten na de inspanning.

In figuur 7 wordt de verdeling getoond van de piekstroom van leerlingen zonder gekend astma, voor de inspanning (a) en 5 (b) en 10 (c) minuten na de inspanning, alsook de relatieve piekstroom na 5 (e) en 10 (f) minuten. De verstrooiingsdiagrammen (*scatter-matrix*) in figuur 8 zijn een grafische weergave van de correlatie tussen de piekstroom vóór en na inspanning van individuele leerlingen. Om het aantal observaties in een bepaald datagebied beter weer te geven, werd aan de piekstroom van elke leerling een kleine gerandomiseerde waarde uit het uniforme interval [0 – 5] toegevoegd. De piekstroommeter heeft immers een beperkte precisie (tot op 10 L/min), zodat voor een groot aantal leerlingen identieke waarden werden geregistreerd. Door het toevoegen van een kleine waarde worden individuele observaties zichtbaar zonder afbreuk te doen aan het reële aspect van de data (“*jitter*” techniek; 87).

De excentrische datapunten (“*outliers*”), die beperkt in aantal zijn, werden ook in de analyse opgenomen. Hoewel de kans bestaat dat methodologische problemen aan de oorzaak liggen, is er geen echt objectief criterium voor uitsluiting. We trachten immers een abnormale reactie op een inspanning op te sporen.

De piekstroom is vóór de inspanning, en 5 en 10 minuten na de inspanning, lager bij meisjes (basale waarde 216 ± 44 L/min. versus 228 ± 43 L/min. bij jongens; $p < 0.001$), en bij leerlingen met gekend astma (tabel 16; basaal $p = 0.02$, nadien $p < 0.001$), en neemt toe met de leeftijd ($p < 0.001$), en de gestalte ($p < 0.001$) (ANCOVA, geen significante interacties). De relatieve piekstroom (piekstroom na inspanning t.o.v. de basale piekstroom) is uitsluitend significant lager bij leerlingen met gekend astma, zowel na 5 als na 10 minuten (ANCOVA, $p < 0.01$).

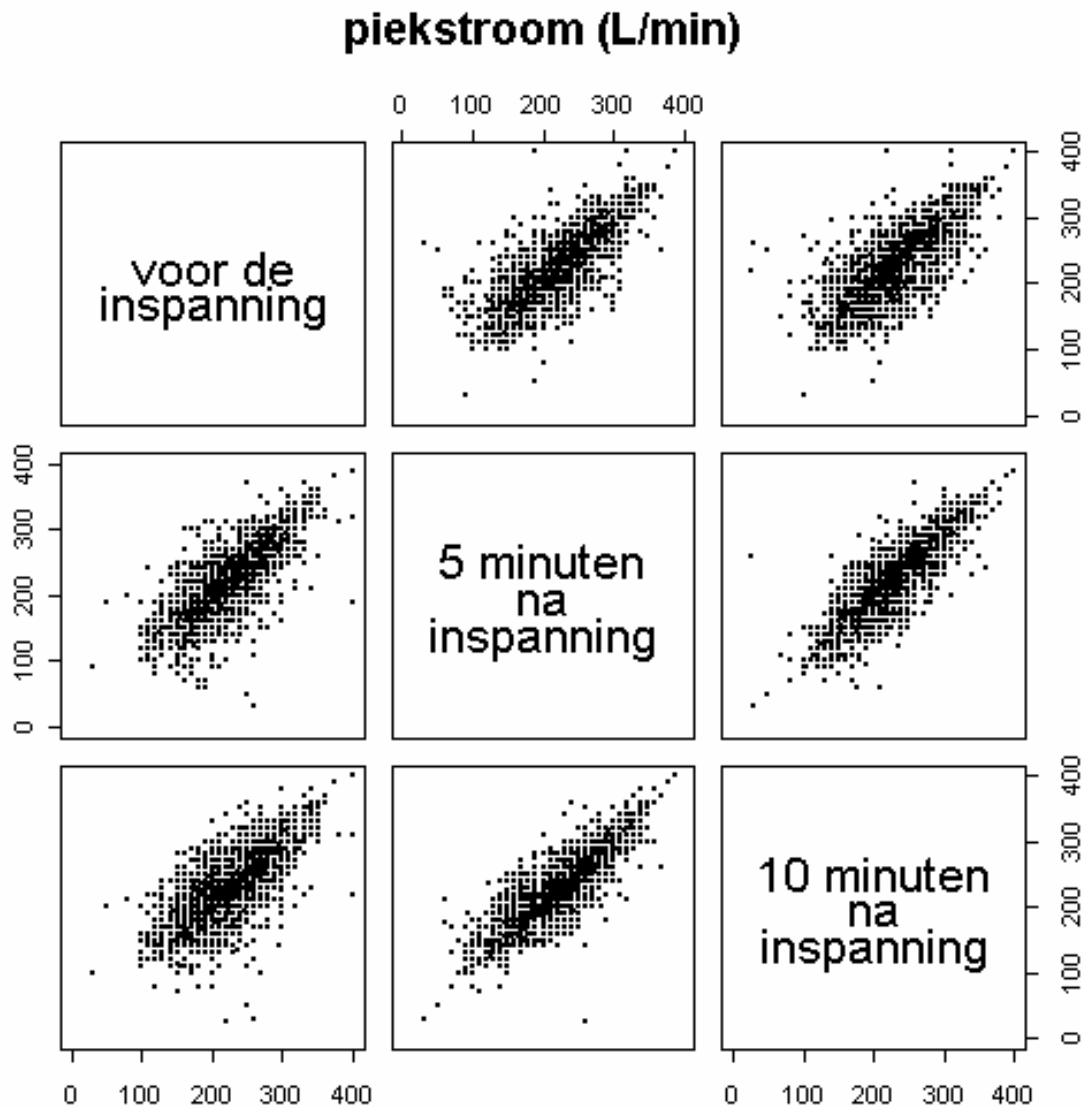
Tabel 16: Overzicht van de piekstroommeting vóór inspanning, en 5 en 10 minuten na de inspanning.

	Alle leerlingen (n = 5146)	Leerlingen met gekend astma (n = 280)	Leerlingen zonder gekend astma (n = 4866)
piekstroom vóór inspanning (PS0)			
aantal metingen ^a	5209	284	4925
gemiddelde piekstroom \pm SD	221.8 ± 43.7	215.4 ± 43.9	222.2 ± 43.7
piekstroom 5 minuten na inspanning (PS5)			
aantal beschikbare metingen	5145	280	4865
gemiddelde piekstroom \pm SD	222.2 ± 43.1	209.8 ± 48.8	223.0 ± 42.6
PS5/PS0 (gemiddeld percentage \pm SD)	100.8 ± 14.8	98.0 ± 16.7	101.0 ± 14.6
aantal met significante ($\geq 15\%$) afname	437	44	393
percentage (95% BI) met significante afname	8.5 (7.8 – 9.3)	15.7 (11.9 – 20.4)	8.1 (7.4 – 8.9)
piekstroom 10 minuten na de inspanning (PS10)			
aantal beschikbare metingen	5143	279	4864
gemiddelde piekstroom \pm SD	228.0 ± 41.9	216.1 ± 45.9	228.6 ± 41.6
PS10/PS0 (gemiddeld percentage \pm SD)	103.7 ± 15.6	101.2 ± 16.4	103.8 ± 15.5
aantal met significante ($\geq 15\%$) afname	316	32	284
percentage (95% BI) met significante afname	6.1 (5.5 – 6.8)	11.5 (8.2 – 15.7)	5.8 (5.2 – 6.5)
positieve FRAST			
aantal	574	52	522
percentage (95% betrouwbaarheidsinterval)	11.2 (10.3 – 12.0)	18.6 (14.4 – 23.5)	10.7 (9.9 – 11.6)

^a Van 63 leerlingen is er wel een basale piekstroom beschikbaar, maar geen testresultaat.

Positieve inspanningstest

De FRAST wordt beschouwd als *positief* wanneer de piekstroom 5 of 10 minuten na de inspanning met 15% of méér is afgenomen t.o.v. de basale waarde, en als *negatief* wanneer de piekstroom na 5 en na 10 minuten niet méér dan 15% is afgenomen t.o.v. de basale waarde. Van drie leerlingen is uitsluitend het resultaat 5 minuten na de inspanning beschikbaar (alle drie negatief), en van twee



Figuur 8: Verstrooiingsdiagram van de piekstroom (alle leerlingen, met en zonder gekend astma), gemeten vóór de inspanning en 5 en 10 minuten na de inspanning. Aan de meetwaarden werd een kleine gerandomiseerde waarde uit het interval 0 – 5 toegevoegd (*“jitter”*, zie tekst voor verklaring).

leerlingen uitsluitend dat na 10 minuten (één positief, en één negatief). Van één leerling ontbreekt de basale waarde (geen resultaat). De voornaamste resultaten zijn bondig samengevat in tabel 16.

Van 258 leerlingen (5.0%) was de piekstroom uitsluitend significant ($\geq 15\%$) gedaald 5 minuten na de inspanning, en terug “normaal” ($> 85\%$ van de basale waarde) 10 minuten na de inspanning. Van 137 leerlingen (2.7%) was de piekstroom uitsluitend significant gedaald 10 minuten na de inspanning, en nog “normaal” 5 minuten na de inspanning. Van 179 leerlingen (3.5%) was de piekstroom zowel 5 als 10 minuten na de inspanning 15% of méér afgenomen.

De frequentie van een positieve test is bijna tweemaal hoger bij leerlingen met gekend astma ($p < 0.001$). Noteer dat zij de inspanningstest hebben afgelegd met het normale gebruik van hun (astma) medicatie.

In tegenstelling tot de ISAAC ligt de prevalentie van een positieve FRAST (niet significant, $p = 0.4$) hoger bij meisjes (11.5%) dan bij jongens (10.8%). Deze trend vinden we zowel terug in de groep leerlingen met gekend astma, als in die zonder gekend astma.

Ernst van de daling

De ernst van de daling wordt vastgesteld aan de hand van de laagste relatieve piekstroom (na 5 of na 10 minuten) die bij elke leerling wordt opgemeten. Het valt op dat bij een groot aantal leerlingen de afname beduidend ernstiger is dan de 15% die werd vooropgesteld als de grenswaarde voor een positieve FRAST (tabel 17). Bij een derde van de leerlingen met een positieve test bedraagt de grootste daling zelfs 25% of meer, en bij 22 (0.4%) leerlingen was de piekstroom met 50% of meer afgenomen, wat overeenkomt met een ernstige bronchoconstrictie. Voor elke grenswaarde ligt de frequentie bij leerlingen met gekend astma significant hoger (tabel 17).

Tabel 17: Ernst van de afname in piekstroom 5 of 10 minuten na de inspanning (enkel de grootste daling werd in acht genomen)

Laagst gemeten relatieve piekstroom min(PS5, PS10)/PS0	Alle leerlingen (n = 5146)	Leerlingen met gekend astma (n = 280)	Leerlingen zonder gekend astma (n = 4866)
≤ 90%	1122(21.8)	87(31.1)	1035(21.3)***
≤ 85%	574(11.1)	52(18.6)	522(10.7)***
≤ 80%	323 (6.3)	36(12.9)	287 (5.9)***
≤ 75%	192 (3.7)	24 (8.6)	168 (3.4)***
≤ 70%	108 (2.1)	16 (5.7)	92 (1.9)***
≤ 50%	22 (0.4)	6 (2.1)	16 (0.3)**

leerlingen met gekend astma versus leerlingen zonder gekend astma, ** Fisher exact test, $p < 0.001$; en *** chi-kwadraat toets, $p < 0.0001$

Klachten tijdens het uitvoeren van de inspanning

Bij 268 (5.2%) leerlingen werd een symptoom opgemerkt tijdens of na het uitvoeren van de inspanningstest. Bij 161 leerlingen (3.1%) was dit hoesten, 107 leerlingen (2.1%) waren buiten adem, 12 leerlingen (0.2%) hadden een piepende ademhaling, 9 leerlingen (0.2%) vertoonden benauwdheid, en 1 leerling hyperventileerde na de inspanningstest. Bij 18 kinderen werden niet-respiratoire symptomen opgegeven: hoofdpijn, buikpijn, braken, keelpijn, pijnsteken in de flank, vermoeidheid, pijn aan de benen. Bij 5 kinderen werd een dosis van een puff Ventolin toegediend.

Kinderen hadden vaker symptomen naarmate de piekstroom meer was afgenomen: bij de leerlingen met een positieve FRAST (piekstroom 15% of meer afgenomen), vertoonde 9.1% een symptoom ($p < 0.0001$); bij een afname van 20% of meer, vertoonde 12.4% een symptoom ($p < 0.0001$); en bij een afname van 50% of meer, liep het percentage symptomen op tot 27.3% ($p < 0.0001$). Dit werd het duidelijkst gezien voor het symptoom hoesten.

De FRAST in relatie tot de ISAAC

Het resultaat van de ISAAC en FRAST is beschikbaar voor 5097 leerlingen, waarvan 268 met en 4817 zonder gekend astma (tabel 18). Drie op tien leerlingen scoorden positief op ten minste één van beide testen, wat in belangrijke mate is toe te schrijven aan een positieve ISAAC (tabel 18). In de groep leerlingen met gekend astma is een negatieve ISAAC echter een artificieel (en zeker onjuist) resultaat (cfr. vraag 6, "ooit astma") Om die reden wordt de verdere bespreking in deze paragraaf beperkt tot de leerlingen zonder gekend astma.

Tabel 18: Het gecombineerde resultaat van de ISAAC en FRAST voor alle leerlingen, en opgesplitst naargelang gekend astma

ISAAC	FRAST	Alle leerlingen*			Leerlingen met gekend astma**			Leerlingen zonder gekend astma		
		aantal	percentage	(95% BI)	aantal	percentage	(95% BI)	aantal	percentage	(95% BI)
negatief	negatief	3418	67.0	(65.8 – 68.3)	13	4.6	(2.7 – 7.8)	3405	70.7	(69.4 – 72.0)
negatief	positief	377	7.4	(6.7 – 8.2)	2	0.7	(0.2 – 2.6)	375	7.8	(7.1 – 8.6)
positief	negatief	1113	21.8	(20.7 – 23.0)	215	76.8	(71.5 – 81.4)	898	18.6	(17.6 – 19.8)
positief	positief	189	3.7	(3.2 – 4.3)	50	17.8	(13.8 – 22.8)	139	2.9	(2.4 – 3.4)
totaal		5097	100.0		280	100.0		4817	100.0	

* 521 ontbrekende waarden (ISAAC of FRAST)

** zie tekst voor de bespreking van de validiteit van de (ISAAC) gegevens bij leerlingen met gekend astma

Er is slechts een matige concordantie tussen de ISAAC en de FRAST. Van de leerlingen met een positieve FRAST heeft 27.0% ook een positieve ISAAC, en van de leerlingen met een positieve ISAAC heeft 13.4% ook een positieve FRAST (tabel 19). Wanneer we de ISAAC als gouden standaard zouden kiezen (voor *astma suggestieve klachten*), heeft de FRAST een sensitiviteit van 13.4%, en specificiteit van 90.1%. In de andere richting, met de FRAST als gouden standaard (*objectieve fysiologische test, niet gebonden aan subjectieve klachten*), heeft de ISAAC een sensitiviteit van 27.0%, en specificiteit van slechts 79.1%.

Tabel 19: Aantal (percentage)^a leerlingen naargelang het FRAST en ISAAC resultaat

		ISAAC		
		Positief	negatief	totaal
FRAST	positief	139(27.0)	375(73.0)	514
	negatief	898(20.9)	3405(79.1)	4303
totaal		1037(21.5)	3780(78.5)	4817

^a rechtsboven het rijpercentage, linksonder het kolompercentage

Individuele ISAAC vragen

De oefening die in tabel 18 werd gemaakt kan herhaald worden voor elke afzonderlijke ISAAC vraag. Op die manier kunnen we nagaan in welke mate deze vragen in staat zijn om een positieve FRAST te voorspellen. Tabel 20a toont het resultaat van deze analyse. Hieruit blijkt dat de prevalentie van een positieve FRAST bij leerlingen met “astma ooit” en leerlingen met een droge hoest 's nachts weinig of niet verschilt van deze van leerlingen die niet met de symptomen te kampen hebben. De prevalentie van een positieve FRAST ligt wel tweemaal hoger bij leerlingen waarbij een piepende of fluitende ademhaling (al dan niet bij inspanning) werd opgemerkt. Het eventuele vermogen van de FRAST om een positieve ISAAC te voorspellen zal dus voornamelijk bij deze twee vragen berusten. In de andere richting (“in welke mate kan een ISAAC vraag het resultaat van de FRAST voorspellen”), zien we hetzelfde beeld. De prevalentie van een positief antwoord op de vragen naar een piepende of fluitende ademhaling ligt twee tot driemaal hoger bij leerlingen met een positieve FRAST dan bij leerlingen met een negatieve FRAST (tabel 20b). De hoogste prevalentie van een positief antwoord werd evenwel opgemeten bij een droge hoest 's nachts, maar dit geldt voor beide groepen (positieve en negatieve FRAST) (meest gevoelig, maar het minst specifiek).

Tabel 20a: Aantal (percentage) leerlingen met een positieve FRAST naargelang een positief of negatief antwoord op de individuele ISAAC vragen, voor alle leerlingen en leerlingen zonder gekend astma.

uitslag van de ISAAC vraag ®	Alle leerlingen		Leerlingen zonder gekend astma	
	positief ^a	negatief ^b	positief ^a	negatief ^b
2. Piepen of fluiten voorbij 12 m.	96(21.0)	466(10.1)	52(19.4)	460(10.2)
6. Astma ooit	31(14.6)	518(10.8)	9(10.8)	495(10.6)
7. Piepen bij inspanning 12 m.	45(24.3)	510(10.6)	16(21.9)	489(10.5)
8. Nachtelijke droge hoest 12 m.	154(14.2)	406(10.3)	109(12.4)	400(10.3)
ISAAC 2, 6, 7, of 8	189(14.5)	377 (9.9)	139(13.4)	3405 (9.9)

^a komt overeen met de sensitiviteit van de FRAST om het antwoord op de vraag te voorspellen.

^b komt overeen met 100% – specificiteit van de FRAST om het antwoord op de vraag te voorspellen.

Tabel 20b: Aantal (percentage) leerlingen met een positieve ISAAC naargelang een positief of negatief resultaat van de FRAST, voor alle leerlingen en leerlingen zonder gekend astma.

uitslag van de FRAST ®	alle leerlingen		leerlingen zonder gekend astma	
	positief ^a	negatief ^b	positief ^a	negatief ^b
2. piepen of fluiten voorbij 12 m.	96(17.1)	361 (8.0)	52(10.2)	216 (5.0)
6. astma ooit	31 (5.6)	181 (4.0)	9 (1.8)	74 (1.7)
7. Piepen bij inspanning 12 m.	45 (8.1)	140 (3.1)	16 (3.2)	57 (1.3)
8. Nachtelijke droge hoest 12 m.	154(27.5)	934(20.9)	109(21.4)	772(18.2)
ISAAC 2, 6, 7, of 8	189(33.4)	1113(24.6)	139(27.0)	898(20.9)

^a komt overeen met de sensitiviteit van de ISAAC vraag om het resultaat van de FRAST te voorspellen.

^b komt overeen met 100% – specificiteit van de ISAAC vraag om het resultaat van de FRAST te voorspellen.

Validering van de ISAAC en FRAST als instrument om astma op te sporen

Aan de hand van de ISAAC en FRAST werden 379 leerlingen, waarvan 48 met gekend astma, geselecteerd voor verdere diagnostiek middels een huisbezoek. Een vermoeden van “astma” of “geen astma”, gesteld door een panel van experts, vormt het uitgangspunt voor het berekenen van de diagnostische parameters van de ISAAC, FRAST, of een combinatie van beide. De sensitiviteit varieert van 7 tot 49%, naargelang van het instrument dat wordt getest, waarbij de ISAAC beduidend beter scoort dan de FRAST. De specificiteit varieert van 84 tot 98%, met een gunstigere score voor de FRAST. Zoals verwacht is het minst gevoelige instrument (FRAST en ISAAC) wel het meest specifieke. Uit extrapolatie van het expertoordeel naar de populatie blijkt dat ongeveer één op vijf leerlingen in het eerste leerjaar niet gekend astma heeft. Uit de huisbezoeken blijkt echter dat – naargelang de doelgroep – tot 20% van de leerlingen zonder gekend astma wél medicatie gebruiken die er suggestief voor is.

Het voorgaande hoofdstuk werd afgesloten met een vergelijking van beide opsporingsinstrumenten. Hieruit bleek slechts een matige overeenkomst tussen de “fysiologische” (objectieve) FRAST en de “symptomatische” (subjectieve) ISAAC. De diagnose van astma wordt echter klinisch gesteld op basis van een verhaal, en kan niet volledig in een korte vragenlijst zoals de ISAAC worden samengevat. Anderzijds kan subklinisch astma, dus zonder subjectieve last of klacht, moeilijk met een symptomatische vragenlijst worden gedetecteerd. Dit heeft tot gevolg dat geen van beide instrumenten geschikt is om de waarde van het andere te beoordelen.

In de valideringsfase hebben we getracht een “gouden standaard” te ontwikkelen, waaraan de FRAST, ISAAC of een combinatie van beide kan worden getoetst. Deze gouden standaard berust op een uitgebreide klinische anamnese, aangevuld met een huidallergologisch onderzoek. Deze onderzoeken (anamnese en huidtest) werden middels een bezoek aan huis door een arts uitgevoerd. De resultaten hiervan werden – blind voor het resultaat van de opsporingsfase – voorgelegd aan een panel van kinderartsen gespecialiseerd in de pneumologie (expertpanel) die beslisten of er al dan niet een vermoeden van astma was.

We bespreken achtereenvolgens het resultaat van de huisbezoeken, en de besluiten die het expertpanel op basis hiervan nam. Dit besluit vormt het uitgangspunt voor de berekening van de diagnostische waarde van de instrumenten om astma op te sporen, aan de hand waarvan de prevalentie van niet gekend astma in Vlaanderen wordt geschat.

Selectie, rekrutering en deelname

Op basis van hun FRAST- en ISAAC-resultaat werden 533 leerlingen geselecteerd voor deelname aan het valideringsonderzoek, waarvan 60 met gekend astma (op basis van de nieuwe definitie: gekend of suggestieve medicatie). De selectie gebeurde in clusters van 4 leerlingen (met elk één van de vier ISAAC/FRAST combinaties) van hetzelfde geslacht, die tot dezelfde klas, of school, of CLB behoorden (in die volgorde van prioriteit). In het geval de ouder of voogd niet wenste deel te nemen werd de leerling vervangen door een andere volgens hetzelfde stramien. De volgorde van selectie werd bij toeval vastgelegd. De selectie van clusters had tot doel eventuele verstoring door omgevingsfactoren (sociaal en geografisch) tot het strikte minimum te beperken.

Uiteindelijk stemden 379 ouders (71.1 % van de geselecteerde groep, 6.8% van de deelnemers aan het opsporingsonderzoek) in met de deelname van hun zoon of dochter aan de valideringsfase, waarvan 48 (12.7%) met gekend astma. Dit is niet de reële respons, aangezien na weigering steeds een andere leerling werd gerekruteerd tot een ouder de toestemming gaf.

De groep van 379 deelnemers bestaat uit 192 meisjes (50.7%) en 187 jongens (49.3%), met een vergelijkbare verdeling naargelang de ISAAC/FRAST combinaties. In de groep met gekend astma is er een licht overwicht aan jongens (56.2%), van dezelfde grootteorde als de proportie jongens in de populatie leerlingen met gekend astma.

Tabel 21: Aantal (percentage) leerlingen die deelnamen aan het validerings - onderzoek naargelang het gecombineerde testresultaat.

ISAAC	FRAST	Alle leerlingen	Leerlingen met gekend astma	Leerlingen zonder gekend astma
negatief	negatief	92(24.3)	-	92(27.8)
negatief	positief	91(24.0)	-	91(27.5)
positief	negatief	101(26.6)	23(47.9)	78(23.6)
positief	positief	95(25.1)	25(52.1)	70(21.2)
totaal		379 (100)	48 (100)	331 (100)

Huisbezoek met anamnese en huidtesten

Het huisbezoek omvat een anamnese betreffende klachten die verband kunnen houden met (al dan niet gekend) astma; medicatiegebruik door de leerling; en het familiale voorkomen van astma, hooikoorts en eczeem. Ten slotte werd een huidtest voor het opsporen van allergieën uitgevoerd.

Persoonlijke anamnese

Tabel 22 is de weerslag van de uitgebreide klinische vragenlijst die door een arts aan huis werd afgenomen. Dit gebeurde in het bijzijn van de leerling en de moeder (n = 335, 99.4%), vader (n = 110, 29.0%) of een ander familielid of verantwoordelijke (n = 12, 3.2%).

Omdat werd gerekruteerd op basis van de ISAAC/FRAST uitslag is de groep deelnemers artificieel samengesteld (dezelfde prevalentie van elke ISAAC/FRAST combinatie). Dit maakt interpretatie van de antwoorden op zich weinig zinvol. Deze informatie werd immers niet verzameld voor de interpretatie van de geaggregeerde gegevens, maar wel om het expertpanel van individuele informatie te voorzien (zie volgende paragraaf). Om toch een beeld te geven van de antwoorden worden ze in tabel 22 naargelang de uitslag van het opsporingsonderzoek weergegeven.

De percentages in tabel 22 werden steeds berekend op de totale deelgroep, ook al zijn bepaalde vragen enkel te beantwoorden bij een positief antwoord op een voorgaande vraag (zie vragenlijst in het hoofdstuk *materiaal en methode*), of ontbreekt het antwoord. In tegenstelling tot het opsporingsonderzoek zijn ontbrekende gegevens echter schaars, omdat deze vragenlijst door een onderzoeker werd ingevuld.

Over het algemeen ligt de antwoordfrequentie hoger bij gekend astma, en bij leerlingen met een positieve ISAAC, ongeacht het resultaat dat ze op de FRAST behaalden.

Tabel 22: Procentuele ^a weergave van de uitgebreide klinische vragenlijst, door een arts afgenomen tijdens het huisbezoek (vragen 1 – 25; tabel 7).

OPSPORINGS FASE ▶	leerlingen met gekend astma		leerlingen zonder gekend astma				
	ISAAC: FRAST:	- neg	- pos	neg neg	neg pos	pos neg	pos pos
	aantal:	23	25	92	91	78	70
ooit astma gehad	39.1	32.0	0	0	3.8	14.3	
op welke leeftijd astma gehad	_b	_b	_b	_b	_b	_b	
astma door een arts bevestigd	34.7	32.0	0	0	3.8	12.9	
astma tijdens het voorbije jaar	30.4	24.0	0	0	1.3	2.9	
ooit geneesmiddelen tegen piepende ademhaling	73.9	76.0	17.4	28.6	50.0	60.0	
ooit geneesmiddelen gebruikt tegen astma	39.1	24.0	1.1	0	2.6	5.7	
voorbije jaar geneesmiddelen gebruikt tegen astma	65.2	60.0	2.2	3.3	12.8	25.7	
voorbije jaar 's nachts droge hoest zonder verkoudheid	43.5	56.0	13.0	16.5	47.4	44.3	
ooit vier opeenvolgende weken dagelijks gehoest	43.5	36.0	7.6	4.4	23.1	22.9	
voorbije jaar geneesmiddelen tegen chronisch hoesten	17.4	32.0	3.3	0	10.3	12.9	
voorbije jaar hoesten na inspanning, of bij lachen	30.4	36.0	4.4	12.1	16.7	22.9	
ooit piepen of fluiten in de borstkas	82.6	80.0	12.0	23.1	41.0	55.7	
voorbije jaar piepen of fluiten in de borstkas	47.8	52.0	1.1	3.3	19.2	30.0	
frequentie van piepen of fluiten tijdens voorbije jaar							
dagelijks	4.3	0	0	0	0	1.4	
éénmaal per week	8.7	4.0	0	1.1	0	2.9	
éénmaal per maand	8.7	16.0	0	1.1	1.3	8.6	
minder dan éénmaal per maand	30.4	32.0	1.1	1.1	15.4	17.1	
frequentie gestoorde slaap door piepen of fluiten voorbije jaar							
één nacht per week of meer	4.3	8.0	0	0	1.3	1.4	
minder dan één nacht per week	4.3	8.0	0	0	0	2.9	
minder dan één nacht per maand	26.1	24.0	0	0	11.5	15.7	
piepen of fluiten samen met verkoudheid	39.1	12.0	1.1	7.7	15.4	18.6	
ooit meer dan driemaal per jaar bronchitis met piepen	52.2	40.0	3.3	7.7	16.7	25.7	
voorbije jaar meer dan driemaal bronchitis met piepen	17.4	12.0	0	0	2.6	8.6	
voorbije jaar wegens piepen of fluiten hoogs tens twee woorden kunnen zeggen	0	16.0	0	0	1.3	4.3	
periode van voornaamste klachten (meerdere mogelijk)							
winter	52.2	52.0	7.6	13.2	21.8	40.0	
herfst	47.8	28.0	4.4	6.6	14.1	17.1	
lente	30.4	16.0	4.4	3.3	6.4	20.0	
zomer	26.1	20.0	4.4	2.2	6.4	12.9	
meer hoest, piepen of kortademig met vasttapijt	21.7	16.0	0	1.1	9.0	12.9	
niezen of tranende ogen bij contact met huisdieren	21.7	8.0	4.4	5.5	5.1	11.4	
hoest, piepen of kortademig bij contact met huisdieren	21.7	12.0	1.1	1.1	3.8	7.1	
hoest, piepen of kortademig bij (sigaretten)rook	43.5	28.0	9.8	12.1	14.1	20.0	
hoest bij warm-koud overgang	34.5	32.0	5.4	9.9	14.1	12.9	
hoest, piepen of kortademig tijdens of na inspanning	47.8	56.0	8.7	15.4	21.8	30.0	

^a de percentages werden steeds berekend op totale deelgroep. Bepaalde vragen (bv. astma door arts bevestigd) zijn evenwel enkel te beantwoorden bij een positief antwoord op een voorgaande vraag (ooit astma gehad)

^b 30 antwoorden, waarin variabele leeftijdscategorieën worden opgegeven (van de geboorte tot "heden").

Gebruik van medicatie (vraag 27; tabel 7)

In de persoonlijke anamnese werd ook het gebruik van medicatie nagevraagd, waarbij enkel geneesmiddelen suggestief voor astma of aandoeningen van de luchtwegen werden weerhouden. In de groep met gekend astma gebruikten er 11 (47.8%) van de FRAST negatieve en 11 (44.0%) van de FRAST positieve leerlingen geneesmiddelen suggestief voor een eerdere diagnose van astma. In de groep leerlingen zonder gekend astma varieerde het gebruik van geneesmiddelen naargelang de FRAST/ISAAC testuitslag. Medicatiegebruik werd opgetekend voor 6 leerlingen (6.5%), negatief voor beide testen; 11 leerlingen (12.1%) met positieve FRAST, maar zonder subjectieve klachten (ISAAC negatief); 15 leerlingen (19.2%) met klachten (ISAAC), maar een negatieve FRAST; en 11 leerlingen (15.7%) die voor beide testen positief scoorden.

Noteer dat voor de leerlingen zonder gekend astma deze medicatie niet werd vermeld tijdens de opsporingsfase (vraag 10 van de ISAAC vragenlijst).

Familiale anamnese (vraag 26; tabel 7)

In de uitgebreide vragenlijst werd ook gepeild naar het familiale (moeder, vader, broer of zus) voorkomen van astma, hooikoorts en eczeem. Deze vragen werden zeer frequent positief beantwoord (tabel 23), zelfs in die mate dat – ongeacht de uitslag van de FRAST of ISAAC – de helft of méér van de leerlingen zonder gekend astma één of meerdere naaste familieleden met astma, hooikoorts of eczeem heeft. Twee op drie leerlingen met gekend astma zijn “familiaal belast” wanneer de FRAST positief is, en meer dan 8 op 10 wanneer de FRAST negatief is (verschil niet significant).

Tabel 23: Percentage leerlingen met familiale belasting voor astma, hooikoorts en eczeem

OPSPORINGS FASE ▶	Leerlingen met gekend astma		Leerlingen zonder gekend astma			
	ISAAC: FRAST:	- -	neg neg	neg pos	pos neg	pos pos
	aantal:	23 25	92 91	78 70	78 70	70 70
moeder met astma	26.1	12.0	2.2	5.5	5.1	7.1
vader met astma	0	20.0	1.1	5.5	5.1	7.1
broer of zus met astma	21.7	12.0	8.7	6.6	10.3	8.6
samenvatting: één of meerdere familieleden met astma	39.1	36.0	12.0	16.5	15.4	20.0
moeder met hooikoorts	30.4	16.0	10.9	15.4	19.2	20.0
vader met hooikoorts	8.7	20.0	13.0	4.4	16.7	21.4
broer met hooikoorts	13.0	4.0	3.3	7.7	6.4	11.4
samenvatting: één of meerdere familieleden met hooikoorts	43.5	36.0	26.1	14.2	35.9	38.6
moeder met eczeem	13.0	12.0	15.2	9.9	11.5	14.3
vader met eczeem	8.7	12.0	3.3	6.6	10.3	12.9
broer of zus met eczeem	26.1	16.0	16.3	15.4	14.1	12.9
samenvatting: één of meerdere familieleden met eczeem	43.5	36.0	27.2	26.4	26.9	32.9
samenvatting: één of meerdere familieleden met astma, hooikoorts of eczeem	82.6	64.0	52.2	49.4	55.1	60.0

Huidtesten

Tenslotte werden de deelnemers aan de valideringsfase ook aan een huidallergologisch onderzoek onderworpen. Dit gebeurde met een stempelsysteem waarop 5 allergenen (huisstofmijt, kat, berk, Engels raaigras, en hond), twee positieve (histamine) en een negatieve (fosfaatgebufferde glyceroloplossing) controle werden aangebracht. De reactie werd 15 minuten na de plaatsing afgetekend op een doorschijnende strip, die nadien op het dossier werd gekleefd.

Voor het beoordelen van de reactie werd de grootste binnendiameter van de kwaddel in rekening gebracht. Een positieve reactie werd gedefinieerd als een kwaddel van tenminste 3 millimeter ter hoogte van een allergeen of controle. De huidtest werd als niet interpreteerbaar beschouwd indien er een kwaddel aanwezig is ter hoogte van de negatieve controle (*dermografisme*), of bij afwezigheid van een kwaddel ter hoogte van de twee positieve controles (*anergie*). Een positieve huidtest werd gedefinieerd als een kwaddel van ten minste 3 millimeter ter hoogte van een allergeen bij een interpreteerbare test, een negatieve huidtest werd gedefinieerd als de afwezigheid van een positieve reactie bij een interpreteerbare test.

Op een totaal van 375 testen (328 leerlingen zonder, en 47 leerlingen met gekend astma), waren er 31 niet interpreteerbaar (8.3%), waarvan 22 (5.9%) met reactie ter hoogte van de negatieve controle; 7 (1.9%) zonder reactie ter hoogte van de positieve controles en 2 (0.5%) met wél een reactie ter

hoogte van de negatieve, maar niet ter hoogte van de positieve controles. Bij vier leerlingen werd geen huidallergologisch onderzoek verricht.

Van de 344 interpreteerbare testen waren er 273 (79.4%) negatief voor alle allergenen, en 71 met een positieve reactie voor één (n = 51) of meerdere (n = 20) allergenen (tabel 24). Een positieve huidtest komt vaker voor bij leerlingen met gekend astma (31.8%) en bij leerlingen zonder gekend astma, maar met een positieve ISAAC en FRAST (38.1%).

Er werden tweemaal zoveel positieve reacties opgetekend tegen huisstofmijt (n = 41, 11.9%) als tegen raaigras (n = 18, 5.2%), kat (n = 15, 4.4%) of hond (n = 20, 5.8%). Slechts negen leerlingen (2.6%) waren allergisch aan berk.

Het voorkomen van een positieve huidtest is niet significant verschillend bij jongens en meisjes.

Tabel 24: Percentage^a leerlingen met een interpreteerbare positieve reactie tegen de toegediende allergenen

OPSPORINGS FASE ▶ aantal interpreteerbare testen:	Leerlingen met gekend astma		Leerlingen zonder gekend astma				
	ISAAC: FRAST:	- neg	- pos	neg neg	neg pos	pos neg	pos pos
		20	24	83	84	70	63
Huisstofmijt		25.0	12.5	3.6	10.7	8.6	23.8
Engels raaigras		10.0	8.3	8.4	1.2	2.9	6.4
Berk		0	0	3.6	0	4.3	4.8
Kat		5.0	8.3	3.6	1.2	4.3	7.9
Hond		20.0	8.3	3.6	4.8	4.3	6.4
Positieve reactie t.h.v. één of meer allergenen		40.0	25.0	14.5	14.3	12.9	38.1

^apercentages berekend op aantal interpreteerbare testen in de deelgroep.

Expertpanel

De individuele dossiers met alle gegevens verzameld tijdens het huisbezoek, werden voorgelegd aan een college van vier kinder-pneumologen (expertpanel)¹¹. Op basis van een schriftelijk verslag van de anamnese en van de allergietesten oordeelde het expertpanel of er sterke aanwijzingen waren voor astma. Resultaten van de validering kunnen zijn: positief (vermoedelijk astma), negatief (vermoedelijk geen astma) of twijfel (onduidelijk, onvoldoende informatie beschikbaar).

Bij het nemen van deze beslissing kende het expertpanel de uitslag van het opsporingsonderzoek (ISAAC, FRAST, gekend astma) niet. Enkele items van de valideringsvragenlijst waren wel dezelfde als op de ISAAC vragenlijst, maar hierop werd door de ouders niet noodzakelijk identiek geantwoord (zie verder).

Voor 231 leerlingen (60.9%) die aan het valideringsonderzoek deelnamen oordeelde het expertpanel "negatief" (vermoedelijk geen astma), voor 142 leerlingen (37.5%) "positief" (vermoeden van astma); en voor 6 leerlingen (1.6%) was het oordeel "twijfel" (onvoldoende informatie beschikbaar). In de groep leerlingen met gekend astma (n = 48) was het oordeel 5 keer (10.4%) negatief en 41 keer (85.4%) positief. Van 2 leerlingen (4.1%) was onvoldoende informatie beschikbaar. In de groep leerlingen zonder gekend astma (n = 331) werden er 226 (68.3%) negatief, 101 (30.5%) positief en 4 (1.2%) als twijfelachtig beoordeeld. Bij de interpretatie van deze resultaten moeten we er wel rekening mee houden dat de groep leerlingen in de valideringsfase niet representatief is voor de groep leerlingen in de screeningsfase.

¹¹ Prof. Dr. F. De Baets (AZ Gent), Prof. Dr. C. De Boeck (UZ Leuven), Prof. Dr. A. Malfroot (AZ -VUB Jette), en Prof. Dr. K. De Saeger (UZ Antwerpen)

Tabel 25: De uitslag van de valideringsfase naargelang van het resultaat van de FRAST en ISAAC opsporingstesten**

Validering	Leerlingen met gekend astma		Leerlingen zonder gekend astma			
	FRAST -	FRAST +	ISAAC- FRAST-	ISAAC- FRAST+	ISAAC+ FRAST-	ISAAC+ FRAST+
Positief	19(82.6)	22(88.0)	14(15.2)	19(20.9)	29(37.2)	39(55.7)
Twijfel	2 (8.7)	0 -	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.6)	1 (1.4)
Negatief	2 (8.7)	3(12.0)	78(84.8)	71(78.0)	47(60.3)	30(42.9)
totaal	23 (100)	25 (100)	92 (100)	91 (100)	78 (100)	70 (100)

**Chi-kwadraat test (met uitsluiting van de twijfelgevallen): $p < 0.001$

Met uitsluiting van de leerlingen waarover het expertpanel geen beslissing kon nemen, is de prevalentie van vermoedelijk astma 56.5% wanneer de leerling voor beide testen positief scoorde, 21.1% bij leerlingen met een positieve FRAST en negatieve ISAAC, en 37.7% in de omgekeerde situatie. Voor leerlingen met beide testen negatief kon het expertpanel steeds een oordeel vellen, en blijft de prevalentie van vermoedelijk astma dus ongewijzigd (15.2%).

Van de leerlingen met gekend astma werd, met uitsluiting van de twee twijfelgevallen, 90.5% door het expertpanel geïdentificeerd.

Diagnostische waarde van de ISAAC en FRAST

Het oordeel van het expertpanel vormt het uitgangspunt voor de validering van de ISAAC en FRAST als instrumenten om astma op te sporen. Voor het berekenen van de diagnostische waarde beperken we ons in eerste instantie tot de groep leerlingen zonder gekend astma, met uitsluiting van de zes twijfelgevallen waarover het expertpanel geen uitspraak kon doen.

De groep leerlingen in het valideringsonderzoek is echter niet representatief voor de groep leerlingen uit het opsporingsonderzoek (populatie leerlingen zonder gekend astma). Om die reden kan tabel 25 niet zonder meer gebruikt worden voor het berekenen van sensitiviteit, specificiteit en de predictieve waarden. Om dit op vangen wordt de prevalentie van het expertoordeel "astma" en "geen astma" gewogen naargelang de prevalentie van een positieve test in de populatie leerlingen zonder gekend astma (tabel 26). De omrekening wordt in tabel 26 uitgevoerd. Door het samenvoegen van relevante cellen kunnen de diagnostische parameters van de FRAST, ISAAC of een combinatie worden berekend.

Tabel 26: Omrekening van het resultaat van de validering naar de populatie leerlingen zonder gekend astma

ISAAC	FRAST	Prevalentie in de populatie ^a (tabel 18) (X)	Prevalentie "astma" in deze subgroep ^b (tabel 25) (Y)	Prevalentie "astma" in de populatie ($Z = X*Y/100$)	Prevalentie "geen astma" in de populatie (X-Z)
Negatief	Negatief	70.7	15.2	10.8	59.9
Negatief	Positief	7.8	21.1	1.6	6.1
Positief	Negatief	18.6	37.7	7.0	11.6
Positief	Positief	2.9	56.5	1.6	1.2
totaal		100	nvt	21.0	79.0

^a voor zover het resultaat van ISAAC en FRAST bekend is; ^b met uitsluiting van twijfelgevallen

Om de diagnostische waarde van de individuele testen (FRAST, ISAAC) te berekenen voegen we de gegevens van tabel 26 samen. We illustreren dit voor de FRAST (tabel 27): van de leerlingen zonder gekend astma heeft 7.8% een "positieve" FRAST met negatieve ISAAC, en 2.9% een positieve FRAST met positieve ISAAC. Het expertpanel oordeelde voor 21.1%, respectievelijk 56.5%, van deze leerlingen (vermoeden van) "astma". Dit betekent dat 10.7% van de leerlingen (7.8 + 2.9%) een positieve FRAST heeft, waarvan er 3.2% (1.6+1.6%) astma, 7.3 (6.1+1.2%) (vermoedelijk) geen astma hebben.

Tabel 27: Illustratie van het berekenen van de diagnostische waarde van de FRAST^a

FRAST	Validering			totaal		
	astma	geen astma				
positief	3.3	a	7.4	c	10.7	a+c
negatief	17.8	b	71.6	d	89.3	b+d
totaal	21.0	a+b	79.0	c+d	100	

sensitiviteit = $a/(a+b)$; specificiteit = $d/(c+d)$; positieve predictieve waarde = $a/(a+c)$; negatieve predictieve waarde = $d/(b+d)$

^a kleine verschillen met de waarden vermeld in de tekst zijn het gevolg van afronding

Op deze wijze wordt de sensitiviteit van de FRAST geschat op 15.6%, de specificiteit op 90.6%, de predictieve waarde van een positieve test op 30.7% en die van een negatieve test op 80.1%. Volgens hetzelfde principe kunnen ook voor de ISAAC en FRAST combinaties de diagnostische parameters worden berekend (tabel 28). De kruistabellen die hiertoe als basis worden gebruikt zijn in bijlage weergegeven (bijlage, tabellen A1-A4).

Tabel 28: Overzicht van de diagnostische parameters (percentage; met 95% betrouwbaarheidsinterval) van de ISAAC, FRAST en een combinatie van beide voor de opsporing van (niet gekend) astma^a

	ISAAC OF FRAST		ISAAC		FRAST		ISAAC EN FRAST	
sensitiviteit	48.9	(39.2 – 58.6)	41.1	(31.8 – 50.4)	15.6	(12.6 – 18.5)	7.8	(6.6 – 8.9)
specificiteit	75.9	(69.4 – 82.4)	83.7	(77.1 – 90.2)	90.6	(83.7 – 97.6)	98.4	(91.4 – 1.0)
predictieve waarde van een positieve test	35.1	(28.2 – 42.1)	40.2	(31.1 – 49.3)	30.7	(24.8 – 36.5)	56.5	(40.2 – 64.9)
predictieve waarde van een negatieve test	84.8	(77.5 – 92.1)	84.2	(77.6 – 90.8)	80.1	(73.9 – 86.3)	80.0	(74.3 – 85.7)

^a met uitsluiting van leerlingen met gekend astma

De meest strenge testcombinatie (ISAAC en FRAST, prevalentie 2.9% in de populatie) is – zoals verwacht – het minst gevoelig maar het meest specifiek. Voor de minst strenge test (ISAAC of FRAST, prevalentie 29.3% in de populatie) is dit omgekeerd. Bij de enkelvoudige testen (ISAAC, FRAST) scoort de ISAAC beduidend beter qua gevoeligheid volgens de gouden standaard die hier werd gehanteerd. De FRAST is dan weer specifiek. Om het afwegen van sensitiviteit t.o.v. specificiteit te vermijden, en beide samen te kunnen beoordelen kunnen we beroep doen op enkele afgeleide indices:

De **Youden index** (J) wordt gepromoot door Pearce en Pekkanen (55,88) voor het gelijktijdig beoordelen van sensitiviteit en specificiteit van astma opsporingstesten. De index wordt gedefinieerd als:

$$J = \text{Sensitiviteit} + \text{Specificiteit} - 1,$$

waarbij J = 0 wijst op een test die niet beter is dan toevalsgewijze allocatie in de groepen astma / geen astma; en J = 1 (of 100%) wijst op een perfecte test (sensitiviteit en specificiteit zijn beiden 100%).

De **validiteitsindex** of **testefficiëntie** is de proportie correct geclassificeerde individuen:

$$vi = \{[\text{aantal "zieken" met positieve test}] + [\text{aantal "niet zieken" met negatieve test}]\} / \text{totaal};$$

en is dus de kans dat test en gouden standaard overeenkomen.

Cohen's **Kappa** vergelijkt de geobserveerde validiteitsindex met de validiteitsindex die we verwachten door het toeval alleen. Zelfs een test die waardeloos is (bv. het opgooien van een munt) zal soms ook tot een correcte diagnose leiden. Kappa is de verhouding van het verschil van de geobserveerde validiteit min de validiteitsindex door het toeval, tot de mogelijke betere testuitslag dan een toevalstest:

$$\kappa = \{\text{Validiteitsindex (test)} - \text{validiteitsindex(toeval)}\} / \{1 - \text{validiteitsindex (toeval)}\};$$

en geeft dus aan in hoeverre de test het beter doet dan het toeval alleen. De interpretatie van Kappa is arbitrair. Als ruwe leidraad kunnen we stellen dat een waarde tussen 0.4 en 0.6 op een matige, tussen 0.6 – 0.8 op een goede, en hoger dan 0.8 op een uitstekende overeenkomst wijst (89).

Twee andere indices zijn de **likelihood ratio tests** van een positieve uitslag (PLR) en van een negatieve test (NLR), die aangeven in hoeverre de kans dat een leerling astma (of geen astma) heeft vergroot wanneer we de testuitslag kennen:

$$\text{PLR} = \text{Sensitiviteit} / \{1 - \text{specificiteit}\}; \quad \text{NLR} = \{1 - \text{sensitiviteit}\} / \text{specificiteit}.$$

Wanneer kennis van het testresultaat geen invloed heeft zijn PLR en NLR gelijk aan 1. Naarmate een positieve test meer informatief is voor astma wordt PLR groter (> 1); naarmate een negatieve test meer informatief is voor de afwezigheid van astma wordt de NLR kleiner (< 1). Zeer hoge waarden voor de PLR en een NLR die nul benadert wijzen op een (bijna) perfecte test.

In tabel 29 werden de diagnostische parameters van tabel 28 hernomen, en aangevuld met het resultaat van de vernoemde indices.

Tabel 29: Diagnostische parameters van de ISAAC, FRAST en een combinatie van beide voor de opsporing van (niet gekend) astma^a. Zie tekst voor verklaring.

	ISAAC OF FRAST	ISAAC	FRAST	ISAAC EN FRAST
Youden's Index (J) ^b	24.8	24.8	6.2	6.2
Validiteitsindex (testefficiëntie) ^b	70.2	74.7	69.4	79.3
Cohen's Kappa (κ)	0.21	0.24	0.08	0.09
Likelihood ratio van een positieve test	2.0	2.5	1.6	4.8
Likelihood ratio van een negatieve test	0.7	0.7	0.9	0.9

^a met uitsluiting van leerlingen met gekend astma

^b in procenten (index * 100)

Prevalentie van astma in Vlaanderen

Uit de vragenlijst bleek een prevalentie van huidig (door huisarts) **gekend astma**¹² van 5.6% (5.0 – 6.2%) bij leerlingen van het eerste leerjaar (tabel 12a). Door het expertoordeel in de vier ISAAC/FRAST subgroepen te extrapoleren naar de populatie (tabel 26), kunnen we ook een voorzichtige schatting maken van de prevalentie van **niet gekend astma** in Vlaanderen. Dit gebeurt door de schattingen in kolom “prevalentie astma in de populatie” van de vier subgroepen op te tellen, zodat we een gemiddelde, gewogen voor de prevalentie van de test in de populatie, bekomen. Op deze manier wordt de prevalentie van niet gekend astma geschat op 21.0% (15.5 – 26.6%) van de leerlingen zonder gekend astma, of 19.9% (16.4 – 28.1%) van alle leerlingen van het eerste leerjaar. Wanneer we ook het expertadvies in de groep leerlingen met gekend astma in rekening brengen, betekent dit een astma prevalentie die ongeveer 24.8% (19.6 – 30.1%) bedraagt, waarvan 4.9% gekend en 19.9% niet gekend.

Het is echter de vraag of dit effectief niet gekend astma is. Van de 331 leerlingen zonder gekend astma in het valideringsonderzoek, zijn er 33 (10%) die het voorgaande jaar geneesmiddelen gebruikten die kunnen wijzen op (door huisarts gekend of vermoed) astma (tabel 22). Het gebruik van medicatie verschilde wel in belangrijke mate naargelang de ISAAC/FRAST resultaten, zodat – net zoals voor de diagnostische parameters – weging wenselijk is. De prevalentie van medicatiegebruik

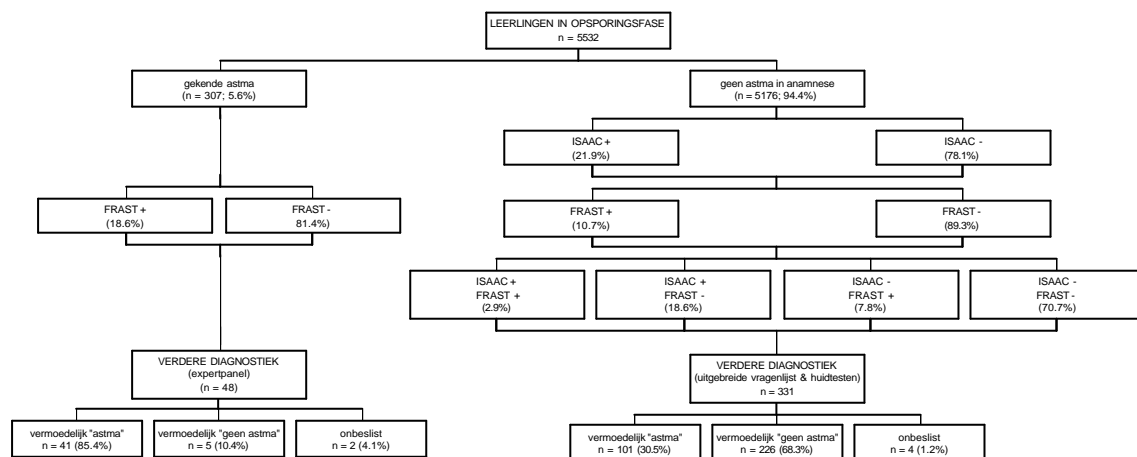
¹² gekend astma of gebruik van astmamedicatie (zie hoger, resultaten van de ISAAC vragenlijst)

op deze wijze geëxtrapoleerd naar de populatie leerlingen zonder gekend astma, bedraagt 4.9% (of 4.6% van de totale populatie). Indien deze medicatie reeds was vermeld bij opsporing zouden deze leerlingen per definitie in de groep gekend astma zijn terecht gekomen. De prevalentie van gekend astma zou hierdoor toenemen tot 9.5%; deze van niet gekend astma dalen tot 15.2%.

Samenvatting met onderzoeksplan

Figuur 9 geeft een beknopt overzicht van het opsporings- en valideringsonderzoek. Aan de hand van een vragenlijst werd 5.6% van de leerlingen geïdentificeerd als gekend astma. In de groep leerlingen zonder gekend astma werd een prevalentie van symptomen opgetekend bij 21.9%, en een significante daling van de piekstroom na het afleggen van de inspanningsproef bij 10.7%. De overeenkomst tussen het resultaat van beide testen is eerder matig.

Uit de vijf groepen (gekend astma en vier ISAAC/FRAST combinaties) werden 379 leerlingen geselecteerd voor verdere opvolging. Het expertpanel oordeelde voor 37.5% “vermoedelijk astma” (30.5% van de leerlingen zonder gekend astma, en 85.4% van de leerlingen met gekend astma), waarbij een duidelijk verband met de oorspronkelijke groepen (astma, ISAAC of FRAST positief) werd opgetekend.



Figuur 9: Overzicht van de opsporing en validering van de ISAAC en FRAST als instrumenten om astma op te sporen (onderzoeksplan). Percentages van ISAAC, FRAST, en hun combinatie zijn berekend t.o.v. het aantal leerlingen met of zonder astma in de anamnese (met uitsluiting van ontbrekende waarden); het procentuele valideringsresultaat t.o.v. het aantal deelnemers aan het valideringsonderzoek. Zie tekst voor exacte aantallen.

Determinanten van astma

In deze paragraaf behandelen we de mogelijke determinanten (sociaal, geografisch) van gekend astma, van een positieve ISAAC of FRAST, en van een oordeel "astma" door het expertpanel. Geslacht en leeftijd kwamen reeds aan bod in de bespreking van de resultaten. Gekend astma en een positieve ISAAC komen frequenter voor bij jongens dan bij meisjes. Een positieve FRAST komt (niet significant) meer voor bij meisjes. De gemiddelde leeftijden van leerlingen met gekend astma, een positieve ISAAC of positieve FRAST verschillen slechts weinig van mekaar. Noteer evenwel dat er in de steekproef – hoewel de jongste en oudste deelnemers meer dan 5 jaar verschillen – slechts een beperkte leeftijdspreiding is. Op het moment van de testafname is 8 op 10 leerlingen 6 jaar oud, en is meer dan 97% 6 of 7 jaar oud.

Sociale achtergrond

De sociale achtergrond van de individuele leerlingen wordt omschreven aan de hand van het opleidingsniveau en het beroepsstatuut van beide ouders. De tabellen 30 en 31 geven een overzicht van de prevalentie van gekend astma, en van een positieve FRAST en ISAAC in de groep leerlingen zonder gekend astma, naargelang het opleidingsniveau en beroepsniveau van vader of moeder.

Tabel 30: Prevalentie van gekend astma, en een positieve ISAAC en een positieve FRAST bij leerlingen zonder gekend astma, naargelang het opleidingsniveau van de vader en de moeder.

	Vader			Moeder		
	gekend astma	positieve ISAAC ^a	positieve FRAST ^a	gekend astma	positieve ISAAC ^a	positieve FRAST ^a
hoogst behaalde diploma						
buitengewoon onderwijs	2.2	26.7	9.5	5.3	24.1	12.2
lager onderwijs	7.5	25.5	14.2	4.7	24.0	14.2
lager secundair onderwijs	6.0	22.8	9.5	5.1	22.5	9.7
hoger secundair onderwijs	5.2	21.8	11.0	5.8	22.5	10.8
hoger of universitair onderwijs	5.3	20.6	10.2	5.4	20.8	10.4
totaal	5.5	21.8	10.5	5.5	22.0	10.9

^a leerlingen zonder gekend astma

Er is geen trend volgens opleidingsniveau waar te nemen, maar wanneer we de opleidingsniveaus lager en buitengewoon onderwijs samen nemen, dan ligt de prevalentie, uitgezonderd huidig astma naargelang het opleidingsniveau van de moeder, steeds enkele procenten (1 à 4%) boven deze binnen de hogere opleidingsniveaus. Deze verschillen kunnen, met de huidige steekproefomvang, echter niet statistisch worden bevestigd. De prevalentie bij leerlingen waarvoor de ouders geen opleidingsniveau op de vragenlijst vermeldde, ligt steeds tussen deze van de lagere en hoger opleidingsniveaus.

Tabel 31: Prevalentie van gekend astma, en een positieve ISAAC en een positieve FRAST bij leerlingen zonder gekend astma, naargelang het beroepsstatuut van de vader en de moeder.

	Vader			Moeder		
	gekend astma	positieve ISAAC ^a	positieve FRAST ^a	gekend astma	positieve ISAAC ^a	positieve FRAST ^a
beroepsstatuut vader						
arbeider	6.2	23.0	10.5	6.9	21.5	10.4
bediende	5.2	21.1	11.3	5.2	21.6	10.3
zelfstandige	4.6	19.7	9.8	4.4	19.2	10.7
huisman	5.1	24.3	6.2	5.6	22.7	11.3
werkloos	2.8	33.0	8.8	5.4	28.4	11.2
totaal	5.4	21.9	10.6	5.5	21.9	10.6

^a leerlingen zonder gekend astma

Het onderzoeksresultaat naargelang het beroepsstatuut van de ouders levert een minder duidelijk beeld op, met als enige uitschieter de hoge prevalentie van een positieve ISAAC, in het geval van een werkloze vader of een werkloze moeder. Voor verdere interpretatie van het beroepsstatuut van de ouders beschikken we helaas niet over een natuurlijke gradering zoals dat het geval is voor het opleidingsniveau. Het beroep van de ouders is echter wel van belang als maat voor het gezinsinkomen. Tabel 32 beschrijft de prevalenties van een positieve test naargelang het aantal vermelde gezinsinkomens¹³ (arbeider, bediende of zelfstandige). Met deze vereenvoudigde indicator wordt enkel de hogere prevalentie van een positieve ISAAC in geval van een werkloze ouder bevestigd.

Tabel 32: Prevalentie van gekend astma, een positieve ISAAC en een positieve FRAST bij leerlingen zonder gekend astma, naargelang het aantal vermelde inkomens van het gezin.

aantal betaalde inkomens vermeld	gekend astma	positieve ISAAC ^{a*}	positieve FRAST ^a
geen	5.0	27.6	11.0
1	6.0	23.8	11.3
2	5.4	21.0	10.4
totaal	5.4	22.0	10.7

^a leerlingen zonder gekend astma; * p = 0.02

Geografisch

Er zijn slechts kleine variaties in de prevalentie van gekend astma en die van een positieve ISAAC test, naargelang de provincie (tabel 33). Deze vaststelling geldt niet voor de FRAST, waar vooral de relatief lage prevalentie in de provincie Antwerpen, en de hoge prevalentie in de provincie Limburg, opvalt.

Tabel 33: Prevalentie van gekend astma, en een positieve ISAAC en een positieve FRAST bij leerlingen zonder gekend astma, naargelang de provincie (volgens postcode van de woonplaats).

Provincie	gekend astma	positieve ISAAC ^a	positieve FRAST ^{a*}
Antwerpen	117 (5.2)	448(21.1)	184 (9.3)
Limburg	25 (5.1)	107(23.4)	72(16.6)
Vlaams Brabant ^b	4 (4.3)	21(23.6)	11(12.9)
Oost Vlaanderen	99 (6.1)	335(22.2)	148(10.4)
West Vlaanderen	58 (5.8)	210(22.6)	98(11.1)
Wallonië	2 (4.6)	8(19.0)	4(10.0)
Buitenland	2 (8.3)	7(31.8)	5(25.0)
totaal	307 (5.6)	1136(22.0)	522(10.7)

^a leerlingen zonder gekend astma; ^b m.i.v. het Brussels hoofdstedelijk gewest

* p < 0.001 (chi-kwadraat toets)

Of hieraan omgevingsfactoren aan de grondslag liggen – en zo ja, welke – is moeilijk te achterhalen. We zouden hiervoor moeten beschikken over informatie betreffende de directe woonomgeving van elke leerling (bv. wonen naast een drukke weg, of in een bos; ...). Een voor de hand liggend alternatief is het landelijke of stedelijke karakter van de woonplaats (volgens postcode). Bij de vergelijking van leerlingen uit grotere steden (postcode is een duizendtal, n = 189), met die van kleine gemeenten (postcode bestaat uit vier cijfers verschillend van “nul”, n = 418), vinden we in de steden minder leerlingen met gekend astma (3.2% vs. 6.0%), meer met een positieve ISAAC (24.7% vs. 20.9%), en meer met een positieve FRAST (12.6% vs. 10.3%).

¹³ zie beschrijving van de steekproef voor verklaring

De voorgestelde opdeling is zeer rudimentair. Het is immers moeilijk om gemeenten op een betekenisvolle manier op te splitsen naargelang hun eerder landelijke of stedelijke karakter, en er moeten ook andere factoren in rekening worden gebracht, zoals de aanwezigheid van industrie, grote verkeersaders, enz

We beschikken ook niet over gegevens betreffende het familiale voorkomen van atopie, welke een belangrijke versturende variabele is. Ouders kunnen zich – op basis van de eigen ervaring met respiratoire klachten en allergie – vestigen in een bepaalde omgeving, zodat naderhand de indruk wordt gewekt dat er méér klachten voorkomen in regio's die in feite een gunstige milieu-invloed kunnen hebben.

Organisatie van de inspanningstest

Deze paragraaf biedt een overzicht van enkele praktische aspecten van de opsporing, zoals die door de school (leerkracht LO) en de Centra voor Leerlingenbegeleiding (artsen, verpleegkundigen) werd uitgevoerd. We behandelen hier als het ware de haalbaarheid in zijn enge betekenis.

Tenzij anders vermeld, gebeuren de analyses in deze paragraaf op het niveau van de klas ($n = 330$). Het aantal leerlingen per klas varieert van 7 tot 30, met een gemiddelde van $18.7 (\pm 3.9)$ leerlingen.

De aanwezigheid van personeel

Afhankelijk van de school/klas werd de test afgenomen door 1 tot 6 personen. Bij 208 klassen (63,8%) waren drie personen aanwezig tijdens de uitvoering van de inspanningstest; bij 58 klassen (17,8%) twee personen; bij 44 klassen (13,5%) vier personen; bij 9 klassen (2,8%) vijf personen; en bij 4 klassen (1,2%) waren zes personen aanwezig. Bij 3 klassen (0,9%) was slechts één persoon aanwezig om de inspanningstest te organiseren. Van 4 klassen hebben we geen gegevens ontvangen over het aantal aanwezigen tijdens de inspanningsproef.

Bij 298 klassen was er ten minste een leerkracht lichamelijke opvoeding aanwezig bij de uitvoering van de inspanningstest, waarvan bij 4 klassen twee leerkrachten lichamelijke opvoeding. Bij 58 klassen was er een andere leerkracht (niet LO) aanwezig; waarvan voor 2 klassen 2 leerkrachten; en bij de testafname van 8 klassen was er een stagiaire, verbonden aan de school, aanwezig.

Op drie uitzonderingen na, was er steeds ten minste één CLB medewerker aanwezig bij de testafname. Bij 283 klassen was de CLB arts aanwezig, en bij evenveel klassen waren één ($n=262$), twee ($n = 19$) of drie ($n = 2$) verpleegkundigen aanwezig. Bij 15 klassen werd nog een extra CLB medewerker (paramedisch medewerker, intercultureel bemiddelaar, psycholoog) ingezet. Bij de testafname van 10 klassen waren er één ($n = 8$) of twee ($n = 2$) stagiaires, verbonden aan het CLB.

Drie klassen werden getest zonder CLB medewerkers, 12 klassen zonder een leerkracht.

Er is slechts een matige correlatie tussen het aantal geteste leerlingen per klas en het aantal aanwezige medewerkers ($r = 0.12$). Grote klassen werden evengoed door 2, 3, of meer personen getest.

Tijdsduur van de testafname

Van 314 klassen werden de gegevens van testduur voor de inspanningstest genoteerd. Het gemiddelde (\pm SD) per klas bedraagt 47 ± 14 minuten met een spreiding van 18 tot 120 minuten. De totale tijd die nodig was om een klas te testen is positief gecorreleerd met aantal leerlingen ($r = 0.35$), maar niet met het aantal personen betrokken bij de testafname ($r = -0.06$). De gemiddelde tijd¹⁴ die nodig is om één leerling in deze organisatorische context te testen, bedraagt 3.2 ± 1.2 minuten. Per persoon aanwezig tijdens de testafname, is dit 9.4 ± 3.5 minuten per leerling.

¹⁴ totale duur van de testafname van de klas, gedeeld door het aantal leerlingen. Voor 1 klas werd een uitzonderlijke lange testduur van 25 minuten per leerling genoteerd, deze werd hier niet in rekening gebracht.

Weersomstandigheden en plaats van uitvoering van de inspanningstest

Accommodatie

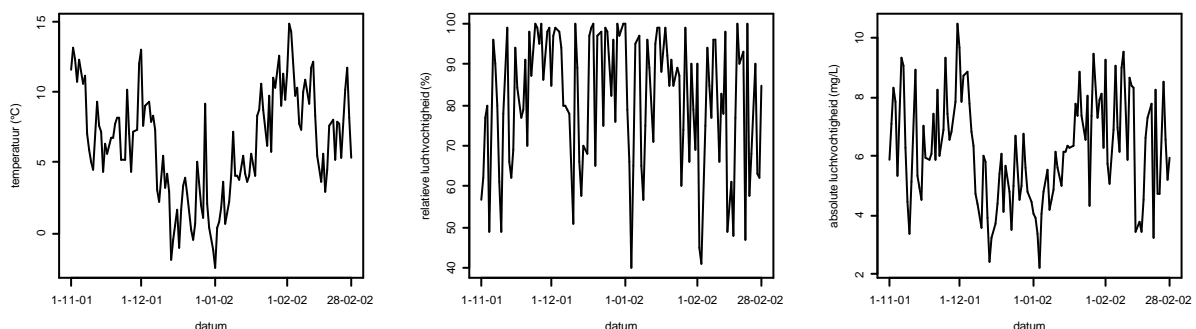
De inspanningstest wordt in principe in de – koude – buitenlucht afgenomen. Omwille van het ongunstige weer, of bij gebrek aan de noodzakelijk buitenruimte, werd voor 53 klassen (16.6%) met 814 leerlingen (16.1%) beslist de test binnen (sporthal, turnzaal, of grote refter) af te nemen. Bij 267 klassen (83.4%) met 4249 leerlingen (83.9%), werd de test wel buiten afgenomen. Van 10 klassen (100 leerlingen) is de plaats van testafname niet gekend. De plaats van testafname had geen significante invloed op de prevalentie van een positieve FRAST (10.3% binnen, versus 11.3% buiten, $p = 0.4$).

Neerslag

Bij een derde van de klassen/leerlingen die de test in open lucht aflegden, was het vochtig weer (regen of mist) tijdens de testafname: 56 klassen (21.0%) met 943 leerlingen (22.2%) werden getest bij regen, 30 klassen (11.2%) met 465 leerlingen (10.9%) bij mist. Voor 5 klassen (105 leerlingen) met regen werd vermeld dat de test op een overdekte speelplaats werd afgenomen. Dit werd echter niet systematisch nagevraagd. Regen had geen invloed op het testresultaat (11.3% positieve FRAST, zowel met als zonder regen). Bij mist werd een iets hogere prevalentie gemeten (13.2%), maar dit is statistisch niet significant ($p = 0.17$).

Luchtvochtigheid

Volgens de aanbevelingen omtrent de testomstandigheden voor opsporing van inspanningsastma, moet de afname van de FRAST gebeuren met een absolute luchtvochtigheid van 10 mg/L of lager. De vochtigheidsgraad werd berekend (zie tabel 3) aan de hand van de temperatuur, en de relatieve vochtigheid, opgemeten door het Koninklijk Meteorologisch Instituut (KMI) te Ukkel, om 12 u 's middags (figuur 10). Tijdens de studieperiode overschreed de luchtvochtigheid slechts één dag (waarop geen testen werden uitgevoerd) de grenswaarde van 10mg/L.



Figuur 10: Overzicht van de temperatuur (links), relatieve vochtigheid (midden) en absolute vochtigheidsgraad (rechts) tijdens de studieperiode. Metingen gedaan door het KMI te Ukkel, op de aangegeven data omstreeks 12u00 (73).

Veiligheid

Slechts bij vijf leerlingen (0.1%), waarvan 2 met gekend astma, was het nodig tijdens of na de inspanningstest een puff ventolin toe te dienen. Behalve een val tijdens het lopen werd geen melding gemaakt van problemen omtrent veiligheid tijdens de uitvoering van de inspanningstest.

Capita selecta

Betrouwbaarheid van de schriftelijke vragenlijst

Evaluatie van kinderen met ernstig astma in de valideringsfase

Van de leerlingen met ernstige astmasymptomen (n=69) die tijdens de screeningsfase werden opgespoord, namen er 8 deel aan de valideringsfase. Op basis van de uitgebreide vragenlijst oordeelde het expertpanel 7 maal “vermoedelijk astma”. Bij 1 leerling werden tijdens het valideringsonderzoek geen astmaklachten meer vermeld. Bij 6 leerlingen met positieve validering werd de ernst van de astmaklachten bevestigd in het valideringsonderzoek. Uit de gegevens die tijdens de mondelinge anamnese werden vergaard, blijkt echter dat drie onder hen reeds in behandeling zijn. De helft van de leerlingen met ernstige klachten, is dus minstens door de huisarts gekend.

Concordantie tussen de ISAAC en de mondelinge anamnese

Enkele vragen van de ISAAC astmamodule komen ook voor op de standaard (mondelinge) vragenlijst van het valideringsonderzoek. Tabel 34 biedt een overzicht van de antwoorden op de schriftelijke vragen tijdens het opsporingsonderzoek, en de antwoorden op dezelfde vragen van de mondelinge anamnese tijdens het huisbezoek.

Tabel 34: Aantal (percentage) antwoorden bij de mondelinge validering naargelang de corresponderende vraag van de schriftelijke ISAAC.

validering (mondelinge anamnese)	ISAAC (schriftelijk)	
	positief	negatief
Ooit piepen of fluiten [1]		
positief	103 (74.6)	37 (15.7)
negatief	35 (25.4)	199 (84.3)
totaal	138(100.0)	236(100.0)
piepen of fluiten laatste 12 m. [2]		
positief	48 (65.8)	16 (21.6)
negatief	25 (34.2)	58 (78.4)
totaal	73(100.0)	74(100.0)
droge hoest 's nachts [8] *		
positief	85 (53.1)	34 (16.5)
negatief	75 (46.9)	172 (83.5)
totaal	160(100.0)	206(100.0)
ooit astma [6]		
positief	21 (63.6)	7 (2.1)
negatief	12 (36.4)	326 (97.9)
totaal	33(100.0)	333(100.0)
astma laatste 12 m [9]		
positief	9 (90.0)	5 (35.7)
negatief	1 (10.0)	9 (64.3)
totaal	10(100.0)	14(100.0)

* McNemar test voor discrepantie: $p < 0.001$ voor droge hoest; voor alle andere vragen is de test niet significant ($p \geq 0.1$)

Over het algemeen is er een zekere graad van overeenkomst tussen de schriftelijke vragen en hun mondelinge equivalent, waarbij opvalt dat een negatief antwoord op schriftelijke vragenlijst meer zekerheid biedt dan een positief antwoord.

De antwoorden betreffende “*ooit astma*” komen het beste overeen (94.8% hetzelfde antwoord; kappa 0.66, 0.52 – 0.80), de antwoorden over “*droge hoest 's nachts*” het minste (70.2% hetzelfde antwoord; kappa 0.38, 0.28 – 0.47; McNemar test significant). “*Heeft uw kind ooit piepen of fluiten in de borstkas*”

gehad?” wordt door 80.7% van de ouders twee maal hetzelfde beantwoord (kappa 0.59; 0.50 – 0.67), *“piepen of fluiten in de borstkas tijdens de laatste 12 maanden”* door 72.1% (kappa 0.44; 0.29 – 0.58). Het antwoord betreffende *“astma tijdens de laatste 12 maanden”* wordt door 75% van de ouders identiek beantwoord (kappa 0.51; 0.19 – 0.83). Dit is de enige vraag waar een positief antwoord meer betrouwbaar is.

Leerlingen met een negatief resultaat tijdens de opsporing en positieve validering

Van de 92 leerlingen die tijdens de opsporing negatief scoorden voor beide instrumenten, en die deelnamen aan de valideringsfase, zijn er 14 (15.2%) die door het expertpanel als “vermoedelijk astma” worden beschouwd. Bij 7 leerlingen uit deze groep, is er een discordantie tussen de antwoorden op de ISAAC en de antwoorden op de mondelinge anamnese.

De prevalentie van allergie in Vlaanderen

Indien we het resultaat van de allergietesten (tabel 24) wegen door steekproef fracties volgens de testuitslag van het opsporingsonderzoek (astma/ISAAC/FRAST), kunnen we een schatting maken van de prevalentie van allergieën in Vlaanderen. Deze werkwijze is dezelfde als diegene die werd gebruikt voor niet gekend astma (tabel 26 – 28), maar dan uitgebreid naar de groep leerlingen met gekend astma. Volgens deze methode zien we dat 16.1% (10.7 – 21.4%) van de leerlingen reageert tegen één of meer van de geteste allergenen. Engels raaigras lokt het meest frequent een reactie uit (6.9%; 2.9 – 11.0%), gevolgd door huisstofmijt (6.6%; 3.6 – 9.7%). Reacties tegen berk (3.3%; 0.5 – 6.1%), kat (3.8%; 1.0 – 6.6%) en hond (4.7%; 1.8 – 7.6%) komen iets minder voor.

BESPREKING

In dit onderzoek werden twee instrumenten voor de opsporing van astma bij kinderen, m.n. de *International Study of asthma in Childhood* (ISAAC) vragenlijst en de *Free Running Asthma Screening Test* (FRAST), toegepast in een steekproef van méér dan 5500 leerlingen van het eerste jaar van het basisonderwijs. Deze werden hier – voor het eerst in Vlaanderen – op grote schaal samengebracht. Het is echter niet de eerste keer dat de ISAAC en FRAST afzonderlijk werden gebruikt bij Vlaamse kinderen. De Universiteit Antwerpen was betrokken bij fase I van de ISAAC studie, en voerde het onderzoek ondermeer uit bij 6533 6 – 7 jarigen in de regio Antwerpen (stad en stadsrand, 5), en het Provinciaal Instituut voor de Hygiëne (PIH) gebruikte een vergelijkbare vragenlijst om de prevalentie van ademhalingsklachten te meten bij kinderen uit het lager onderwijs (6 – 12 jaar) in Mechelen (6). In de zg. “ASTRA studie” werd de FRAST reeds uitgevoerd door ongeveer 15000 leerlingen uit het lager en secundair onderwijs, verspreid over gans België (77). Voor het opzet van dit haalbaarheidsonderzoek werd trouwens uitgebreid beroep gedaan op de kennis en ervaring die bij deze ISAAC (P. Vermeire) en FRAST (F. De Baets) onderzoeken werd opgedaan.

Ook internationaal is er een ruime keuze aan aanknopingspunten om de resultaten van het haalbaarheidsonderzoek te kaderen. We beschikken over de resultaten van de ISAAC fase I bij 6 – 7 jarigen, welke 91 onderzoekscentra uit 38 landen, met in het totaal 257800 leerlingen bestrijkt (41). De FRAST wordt al sedert enkele decennia uitgetest bij grote groepen kinderen voor opsporing van astma, voor het beschrijven van de prevalentie, of voor de studie van de pathogenese en risicofactoren van astma (7,9,11,1215-30). Omwille van het vermoeden dat de prevalentie van astma en ademhalingsklachten toeneemt, worden echter uitsluitend onderzoeken van de voorbije 10 jaar in rekening gebracht.

Het uitgangspunt van de haalbaarheidsstudie, m.n. opsporing van astma gevolgd door een eventuele (medische) interventie, vormt echter een belangrijk onderscheid met vele gepubliceerde onderzoeken. In onderzoeken die – in studieverband – louter de prevalentie beschrijven, zijn de diagnostische parameters (sensitiviteit, specificiteit, predictieve waarde) enkel een maat voor de kwaliteit van de meting. Wanneer – zoals hier – een interventie wordt beoogd, en de procedure in de toekomst eventueel op systematische wijze wordt toegepast op de gehele cohorte 6 – 7 jarigen, moet evenzeer worden gedacht aan de kosten en baten van de screening voor individu en maatschappij. Het is in deze optiek dat we ook de diagnostische waarde van de opsporingsinstrumenten zullen bekijken.

Representativiteit van de steekproef

De selectie van leerlingen in de opsporingsfase gebeurde via de vrijwillige medewerking van CLB's, die het onderzoek uitvoerden bij alle of een gedeelte van de klassen van het eerste leerjaar onder hun toezicht. De ouders waren tenslotte vrij om hun kind al dan niet te laten deelnemen. Deze benadering werd ingegeven door praktische (extra belasting voor CLB en school) en ethische motieven (vrijwillige en geïnformeerde deelname aan onderzoek), en leidt, in tegenstelling tot een volledig gerandomiseerde selectie van leerlingen, niet noodzakelijk tot een representatieve steekproef. Wel kunnen we de demografische en sociale indicatoren van de steekproef toetsen aan de populatie (voor zover gekend), of aan andere (al dan niet representatieve) onderzoeken.

Wat betreft de geografische spreiding is er een belangrijke overwicht van leerlingen uit de provincies Antwerpen en West-Vlaanderen, en zijn leerlingen uit de provincies Limburg en Vlaams Brabant (m.i.v. het Brusselse hoofdstedelijke gewest) ondervertegenwoordigd. Uit de verdeling van leerlingen over de onderwijsnetten blijkt een kleine oververtegenwoordiging van leerlingen uit het

Gemeenschapsonderwijs, en ondervertegenwoordiging van leerlingen uit het vrij gesubsidieerd onderwijs¹⁵.

De scholingsgraad en het beroepsniveau van de ouders zijn minder gemakkelijk te toetsen. Het leeftijdsprofiel van de referentiegroep moet immers hetzelfde zijn als dat van de ouders (niet gekend). Wel hebben we getracht een indirecte vereenvoudigde indicator te construeren, m.n. het aantal inkomens uit arbeid¹⁶ waarover het gezin beschikt. Als referentiegroep kiezen we de Panelstudie Belgische Huishoudens – Observatiejaar 2000 (90). De “prevalentie” van 2 inkomens uit arbeid (ouders van kinderen van 3 – 7 jaar) bedraagt er 66%, ongeveer 5% minder dan in het haalbaarheids-onderzoek. De “prevalentie” van één inkomen is met 26% van dezelfde grootteorde als in het haalbaarheids-onderzoek; en het percentage gezinnen die het zonder een inkomen uit arbeid moeten stellen ligt met 9% wat hoger in de panelstudie. Het sociale profiel van de steekproef van leerlingen in het haalbaarheids-onderzoek is dus iets gunstiger dan in de Panelstudie¹⁷.

Prevalentie van een positieve ISAAC en FRAST

De International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)

De prevalentie van astmasymptomen, zoals vastgesteld aan de hand van de ISAAC vragenlijst ligt binnen de lijn van de verwachting wanneer we ze vergelijken met de resultaten van gelijkaardige studies die eerder in Vlaanderen gebeurden (tabel 2 en 12, figuur 11a – e).

De ISAAC-studie werd in 1995 voor België in de regio Antwerpen uitgevoerd, in tabel 2 werden de prevalenties van astmasymptomen weergegeven voor de leeftijdsgroep 5-8 jaar (kinderen van het eerste en tweede leerjaar) (5). In 2001 werd een studie gedaan naar het voorkomen van ademhalingsproblemen bij kinderen van de leeftijdsgroep 6-12 jaar (lagere school) in twee Mechelse regio's, waarbij de klachten werden nagevraagd dmv een vragenlijst die een aantal vragen van de ISAAC-vragenlijst bevatte (6). De resultaten van deze onderzoeken werden – samen met deze van de haalbaarheidsstudie – internationaal gepositioneerd in de figuren 2.7a) – e). De data zijn dezelfde als diegene vermeld in de tabellen 2 (internationaal, Antwerpen) en 12 (haalbaarheids-onderzoek). Voor “piepen of fluiten ooit” en “laatste 12 maanden” en een “nachtelijke droge hoest” sluit de antwoordfrequentie van het haalbaarheids-onderzoek eerder aan bij de Mechelse studie (figuur 11a, b, en e), Voor “astma ooit” en “piepen bij inspanning” eerder bij de Antwerpse ISAAC studie (figuur 11c en d).

Wereldwijd¹⁸ werden belangrijke verschillen in prevalentie van astmasymptomen bij 6 – 7 jarige kinderen beschreven, met de hoogste prevalenties in het Verenigd Koninkrijk, Australië en Nieuw-Zeeland (met prevalenties van een piepende ademhaling tijdens de voorbije 12 maanden van méér dan 20%), en de laagste prevalenties in Albanië en de Baltische staten (minder dan 5%).

Een aantal Europese landen behoort tot de groep landen met de hoogste prevalentiecijfers van astma ter wereld. Ook binnen Europa zijn belangrijke geografische verschillen in prevalentie van astmasymptomen beschreven, waarbij het Verenigd Koninkrijk erbovenuit springt met een zeer hoge prevalentie, en Albanië door een zeer lage.

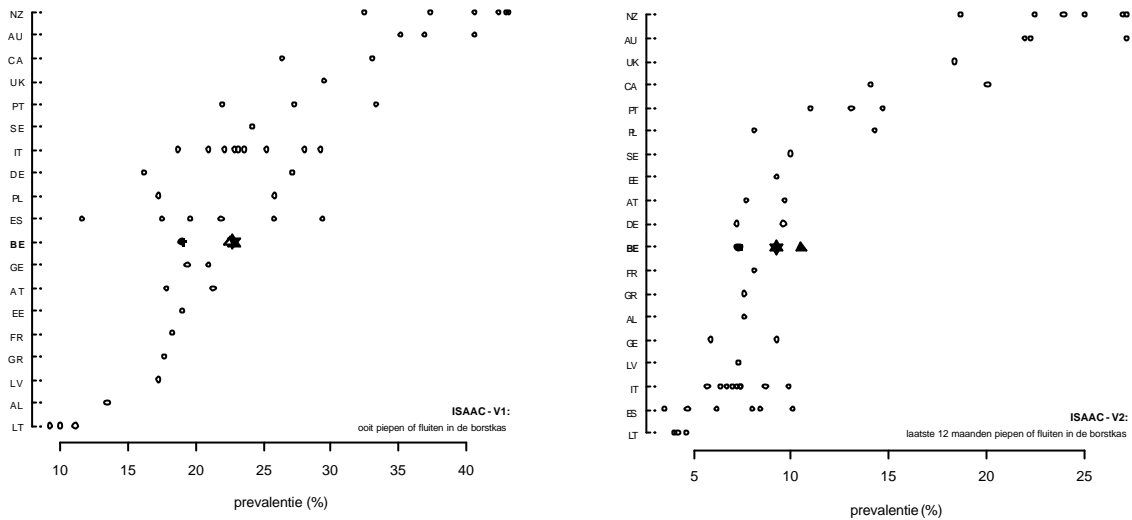
¹⁵ De procentuele vertegenwoordiging van leerlingen uit het gewoon basisonderwijs in Vlaanderen is als volgt:

Provincies: Antwerpen 27.7%; Limburg 13.6%; Oost-Vlaanderen 22.3%; Vlaams Brabant 17.2%; West-Vlaanderen 19.2%.
Onderwijsnetten: Gemeenschapsonderwijs 13.3%; Vrij Gesubsidieerd Onderwijs 63.8%; Officieel Gesubsidieerd Onderwijs 22.8%. Departement Onderwijs van het Ministerie van de Vlaamse Gemeenschap, jaar 2001-02 (aps.vlaanderen.be)

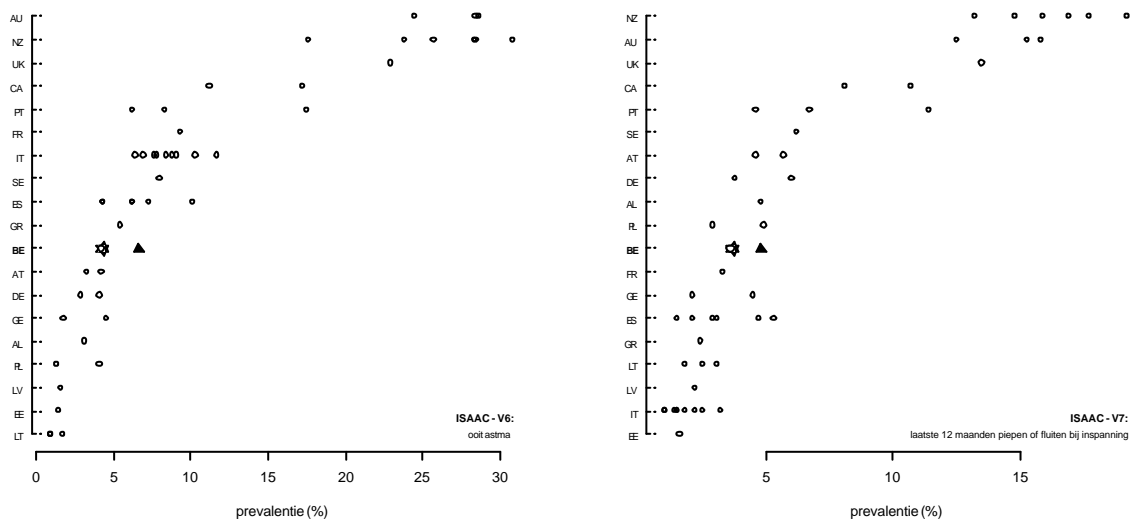
¹⁶ In ons geval kan niet achterhaald worden of de werklozen ook recht hebben op een uitkering (vervangingsinkomen).

¹⁷ De vermelde percentages van de panelstudie hebben enkel betrekking op tweeoudergezinnen.

¹⁸ Deze analyse wordt beperkt tot deelnemende centra in Europa, Noord Amerika, Australië en Nieuw Zeeland (d.i. uitsluiting van Latijns Amerika, afrika en Azië).

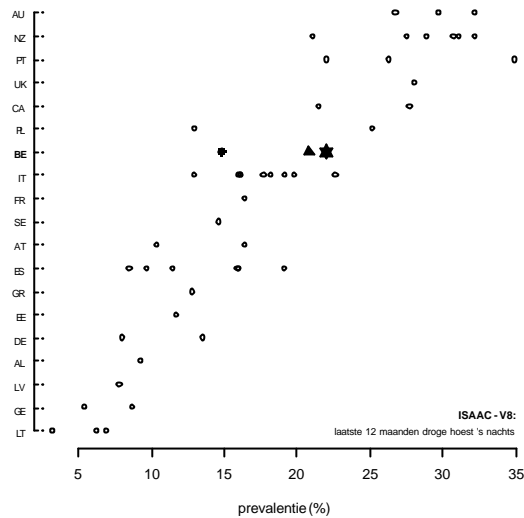


Figuur 11a, b: De prevalentie van **a)** “ooit piepen of fluiten in de borstkas” (links) en **b)** “piepen of fluiten in de borstkas tijdens de laatste 12 maanden” (rechts) in het haalbaarheidsonderzoek (), de ISAAC in Antwerpen (●) en Mechelen (▲), en de ISAAC centra in de Europese regio, Australië, Canada en Nieuw Zeeland. Landen geordend volgens de niet gewogen gemiddelde prevalentie in de deelnemende centra. Zie tabel 2 voor verklaring van de landcodes.



Figuur 11c, d: De prevalentie van **c)** “ooit astma” (links) en **d)** “piepen of fluiten bij inspanning tijdens de laatste 12 maanden” (rechts) in het haalbaarheidsonderzoek (), de ISAAC in Antwerpen (●) en Mechelen (▲), en de ISAAC centra in de Europese regio, Australië, Canada en Nieuw Zeeland. Landen geordend volgens de niet gewogen gemiddelde prevalentie in de deelnemende centra. Zie tabel 2 voor verklaring van de landcodes.

Voor de vragen naar “piepen of fluiten ooit”, “piepen of fluiten voorbij 12 maanden”, “astma ooit” en “piepen of fluiten bij inspanning” zien we steeds hetzelfde patroon. Enkele landen, die niet zelden tot het voormalige Oostblok behoren, hebben een lagere prevalentie; er is een middengroep waar de prevalentie geleidelijk toeneemt (vooral West-Europese landen), zonder duidelijke trend of geografische gradiënt; en tenslotte scoren de Engelstalige landen – zonder uitzondering – beduidend



Figuur 11e: De prevalentie van “een droge hoest ’s nachts tijdens de laatste 12 maanden in het haalbaarheidsonderzoek (○), de ISAAC in Antwerpen (●) en Mechelen (▲), en de ISAAC centra in de Europese regio, Australië, Canada en Nieuw Zeeland. Landen geordend volgens de niet gewogen gemiddelde prevalentie in de deelnemende centra. Zie tabel 2 voor verklaring van de landcodes.

hoger dan de andere. Een nachtelijke droge hoest vormt hierop een uitzondering omdat de prevalentie lineair toeneemt over de ganse lijn, maar met toch ook de hoogste prevalentie in de Engelstalige landen. Vlaamse prevalentiecijfers van het haalbaarheidsonderzoek liggen rond het Europees gemiddelde (figuur 11a – d), uitgezonderd de prevalentie van nachtelijke droge hoest de voorbije twaalf maanden, waarvan de prevalentie hoger ligt (figuur 11e).

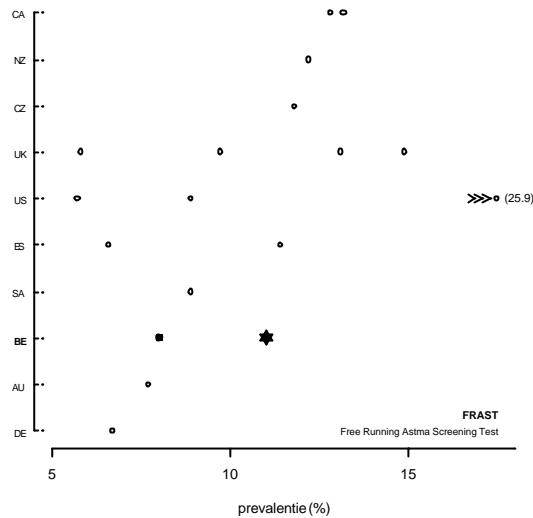
De drie Vlaamse onderzoeken bevinden zich steeds ongeveer in het midden van de reeks, uitgezonderd voor droge hoest, waar de prevalentie eerder aan de hoge kant is.

Free Running Asthma Screening Test (FRAST)

Om de uitslag van de FRAST te kaderen doen we beroep op de Belgische prevalentie, gemeten in het eerder genoemde “Astra onderzoek”, en de internationaal gepubliceerde onderzoeken die werden vermeld in tabel 2. Het referentiemateriaal werd doelbewust beperkt tot onderzoeken die een gelijkaardige onderzoekstrategie hanteerden, m.n. zes minuten lopen en een daling van de piekstroom als objectieve maat van de (eventueel afgenomen) longfunctie. Alle hier gerapporteerde cijfers omvatten zowel kinderen met, als kinderen zonder gekend astma, maar er blijven nog belangrijke verschillen in het leeftijds- en geslachtsprofiel en de prevalentie van astma.

De gemeten prevalenties van een positief testresultaat zijn grafisch weergegeven in figuur 12. Hierbij valt op dat Vlaanderen (België) eerder laag scoort (niet gewogen landelijk gemiddelde), maar dat de prevalentie gemeten in het haalbaarheidsonderzoek (met 11.8% eerder gemiddeld tot hoog) merkkelijk hoger ligt dan die van de Astra studie (ongeveer 8%). Noteer evenwel dat de leeftijd en geografische spreiding van beide onderzoeksgroepen verschilt. Dergelijke verschillen binnen eenzelfde land zijn echter niet ongewoon (zie ook Spanje, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten van Amerika).

De bijzonder hoge prevalentie in één van de studies in de VSA (25.9%) werd gerapporteerd door Randolph et al. (12). Deze studie wijkt methodologisch in lichte mate af van de anderen doordat de



Figuur 12: De prevalentie van een positieve FRAST in het haalbaarheidsonderzoek (○), de ASTRA studie (●; 6 – 12 jarigen) en een aantal andere onderzoeken. Landen geordend volgens de niet gewogen gemiddelde prevalentie in de deelnemende centra. Zie tabel 2 voor verklaring van de landcodes.

inspanningsproef zeven minuten duurde i.pl.v. zes. Het is echter twijfelachtig of dit kleine tijdsverschil voldoende belangrijk is om de erg hoge prevalentie te verklaren. Opvallend is dat ook hier in Engelstalige landen¹⁹, met uitzondering van de Australische studie van Burr et al. (7), een hogere prevalentie rapporteren.

Concordantie tussen FRAST en ISAAC

De sensitiviteit en specificiteit van de FRAST (test) om het resultaat van de ISAAC (subjectieve klachten) te voorspellen bedragen respectievelijk 13.4% en 90.1%. De sensitiviteit ligt hiermee beduidend lager dan de waarde gerapporteerd door andere onderzoekers (van 30 tot 60%). De specificiteit ligt in dezelfde lijn als deze elders gerapporteerd (over algemeen méér dan 90%) (zie literatuuroverzicht van de FRAST). Hoewel de subjectieve klachten in deze studies niet steeds dezelfde zijn is het resultaat in ons geval (ISAAC vragen 2 en 6 – 8) toch vrij teleurstellend. De hier beschreven sensitiviteit en specificiteit heeft, in tegenstelling tot andere onderzoeken, evenwel uitsluitend betrekking op de groep leerlingen zonder gekend astma (de ISAAC zou per definitie positief moeten zijn bij leerlingen met gekend astma, wat echter niet steeds het geval was). Inclusie van leerlingen met gekend astma doet de sensitiviteit toenemen tot 25.3%, en de specificiteit tot 94.8% (resultaten niet getoond).

Uit de resultaten blijken wel belangrijke verschillen in de prevalentie van een positieve FRAST naargelang de individuele ISAAC vragen en omgekeerd (tabel 20a en 20b). Wanneer we de ISAAC gebruiken om de uitslag van de FRAST te voorspellen is de gevoeligheid het grootst voor “piepen of fluiten in de borstkas” en een “nachtelijke droge hoest”, en de specificiteit het grootst voor “astma ooit” en “piepen bij inspanning” (tabel 20b). In de omgekeerde richting (de FRAST om het ISAAC antwoord te voorspellen) ligt de gevoeligheid beduidend hoger voor “piepen of fluiten in de borstkas” en “piepen bij inspanning”, waarbij de specificiteit voor alle vragen rond de 90% schommelt (tabel 20a).

¹⁹ In de VSA heeft geen enkel ISAAC centrum de groep 6 – 7 jarigen bevroegd, in de groep 13 – 14 jaar liggen de resultaten in dezelfde lijn als voor de andere Engelstalige landen.

Valideringsonderzoek

Voor het valideren van de ISAAC en FRAST (of een combinatie van beide) werd een uitgebreide gestandaardiseerde anamnese van de leerling en zijn ouders, in combinatie met een huidallergologisch onderzoek gebruikt. Beide testen werden aan huis afgenomen door een arts, en het resultaat hiervan werd gevalideerd door een panel van kinderpneumologen (expertpanel). Andere onderzoekers opteerden voor een combinatie van anamnese en een klinisch onderzoek, eventueel aangevuld met een longfunctiemeting (14,31,35,49; vooral toegepast in kleinere studies of in een geografisch beperkte regio, dicht bij een hospitaal), of beperkten zich tot een meer uitgebreide vragenlijst (34).

Omwille van de verwachte (grote) verschillen in de prevalentie van de gecombineerde ISAAC en FRAST testresultaten, werd een gestratificeerde selectie van 100 leerlingen uit elke van de vier groepen gemaakt (de groepen A – D uit het onderzoekplan). De invloed van externe factoren (vooral sociale en fysieke omgeving) werd geminimaliseerd door deze 4 x 100 leerlingen in clusters van 4 (1 voor elke ISAAC/FRAST combinatie) te selecteren. Voor het berekenen van de diagnostische waarde werden uiteraard de gepaste wegingsfactoren toegepast (83).

Sensitiviteit en specificiteit

De sensitiviteit en specificiteit van de ISAAC, de FRAST, of een combinatie van beide, is matig (tabel 28). De gevoeligheid bedraagt in het beste geval (positieve test = ISAAC of FRAST positief) ongeveer 50%, wat betekent dat slechts de helft van de leerlingen met niet gekend astma worden opgespoord. Bij toepassing van het meest strenge testcriterium (zowel de ISAAC als de FRAST moeten positief zijn), neemt de gevoeligheid zelfs af tot 7.8%. De specificiteit is in ons geval omgekeerd evenredig met de sensitiviteit, en gaat van 76% (voor de meest gevoelige test) tot 98.4% (meest specifieke maar weinig gevoelige test).

Wanneer we het valideringsresultaat van de ISAAC plaatsen naast dat van enkele recente studies die een gelijkaardig onderzoeksstrategie hanteerden (14,31,32,34-40,49), m.n. een vragenlijst – al dan niet de ISAAC –, en een combinatie van anamnese, klinische diagnose, inspanningstest, of longfunctiemeting als “gouden standaard”, is de gevoeligheid eerder laag, maar nog binnen de range van gerapporteerde waarden (40 – 90%). De test zoals hier uitgevoerd en gevalideerd is wel beduidend minder specifiek dan deze gerapporteerd door andere auteurs (meestal méér dan 90%), uitgezonderd de studie van Glasgow et al. (31), waar de specificiteit slechts 76% bedroeg, maar met een gevoeligheid van 92%.

Een opvallende vaststelling is dat wanneer de ISAAC op zich voldoende is voor een positief testresultaat (i.e. ISAAC of FRAST en alleen ISAAC), de gevoeligheid beduidend hoger is (meer dan 40%), dan wanneer de FRAST positief moet zijn (i.e. enkel FRAST of ISAAC en FRAST) voor een positieve test (minder dan 16%). Dit wijst op een beduidend lagere gevoeligheid van de FRAST, die wel specifiek is (méér dan 90%) dan de ISAAC (minder dan 85%), wat in overeenstemming is met eerdere bevindingen (tabel 28).

Ook in de studie van Remes et al. (35) was – in een vergelijkbaar onderzoeksopzet – de gevoeligheid van de FRAST eerder beperkt (25% met en 35% zonder bijkomende vragenlijst), maar nog wel beduidend hoger dan deze die hier werd vastgesteld. De specificiteit bedroeg er respectievelijk 99% en 97%).

Predictieve waarde

De positief predictieve waarde schommelt tussen 30 en 40% (tabel 28), uitgezonderd de ISAAC en FRAST test, waar deze oploopt tot méér dan de helft (tabel 28). Deze combinatie van tests is immers

de meest strenge (en de minst gevoelige), wat maakt dat een positief resultaat een relatief goede zekerheid biedt (voor doorverwijzing, niet voor behandeling!). De keerzijde is wel dat vele leerlingen met astma niet worden opgespoord. De negatief predictieve waarde is voor de vier testcombinaties van dezelfde grootteorde en schommelt tussen de 80 en 85% (tabel 28). In de wetenschappelijke literatuur worden sterk variërende waarden beschreven voor de predictieve waarde van een positief testresultaat, gaande van 28% (35) tot 71% (14). De zeldzame keren dat ook de predictieve waarde van een negatieve test wordt beschreven bedraagt deze echter steeds 97% of meer.

Diagnostische waarde

Uit bovenstaande blijkt reeds dat in ons onderzoeksopzet testen met een hogere gevoeligheid minder specifiek zijn en omgekeerd. De vraag naar de diagnostische waarde van de testen kan daarom maar worden beantwoord door meerdere parameters (sensitiviteit, specificiteit) gelijktijdig in rekening te brengen. De gecombineerde indices in tabel 29 wijzen echter niet allemaal in dezelfde richting. Op basis van Youden's Index scoren de enkelvoudige ISAAC, en de ISAAC of FRAST beduidend beter (maar de score is steeds dichterbij 0 dan bij 100%), wat vooral het gevolg is van de betere sensitiviteit. Merk op dat Youdens' index aan de sensitiviteit en specificiteit een even grote waarde toekent, maar dat een vals positieve test (lagere specificiteit) meer individuen treft wanneer de prevalentie van de aandoening kleiner is dan 50% (wat hier, zoals meestal, het geval is).

De testefficiëntie is het grootst voor de ISAAC en FRAST test (weinig vals positieven), gevolgd door de enkelvoudige ISAAC, en tot slot de ISAAC of FRAST (veel vals positieven) en enkelvoudige FRAST (veel vals negatieven en matig aantal vals positieven). Dit wordt ook weerspiegeld in de likelihood ratio test van een positieve test. Een positieve ISAAC en FRAST is het meest informatief voor de diagnose van astma, omwille van de grote specificiteit. De likelihood ratio test van een negatieve test is voor de ISAAC en FRAST en enkelvoudige FRAST is dan weer minder gunstig omdat nogal wat leerlingen met astma niet als dusdanig herkend worden. De kappa waarde wijst echter op een testefficiëntie die niet veel beter is dan diegene die we op louter toevallige wijze zouden bekomen.

Uit de diagnostiek blijkt duidelijk dat geen enkele test of testcombinatie boven de anderen uit steekt. De keuze voor een van de testen is dan ook niet eenvoudig. De echte beoordeling van de diagnostiek is immers altijd een afwegen van de gevoeligheid en het al dan niet specifieke karakter van de testen, en kan niet los worden gezien van de impact die opsporingsprocedure heeft voor de – al dan niet correct als astmatische geïdentificeerde – leerling, alsook voor de gezondheidszorg in bredere zin. Verderop in deze bespreking zullen we door middel van een simulatie demonstreren wat het implementeren van deze testen in de gehele cohorte leerlingen van het eerste leerjaar in Vlaanderen zou betekenen.

Leerlingen met gekend astma

De diagnostische waarde van de testen werd hier berekend voor de opsporing van niet gekend astma. Logischerwijze verwachten we dat de meest ernstige gevallen van astma gekend zijn door leerling/ouders en behandelend arts. Inclusie van deze groep (wat door vele auteurs ook wordt gedaan, zeker als men de diagnostische waarde wil kennen voor epidemiologische doeleinden), zal de diagnostiek verbeteren. In deze studie naar de haalbaarheid van opsporing van *niet gekend* astma is dit echter weinig zinvol.

Gouden standaard

In het literatuuronderzoek werd er herhaaldelijk op gewezen dat voor een onderzoek naar de opsporing van astma elk valideringsinstrument per definitie onvolmaakt is. Als gouden standaard werd

geopteerd voor een procedure die zo dicht mogelijk ligt bij een klinische diagnose van astma. Gezien een longfunctieonderzoek niet praktisch haalbaar bleek in de valideringsfase, werd geopteerd voor een anamnese en huidallergologisch onderzoek. De gouden standaard is dus voornamelijk gebaseerd op astmasymptomen en sluit daarom nauwer aan bij de ISAAC. Deze keuze kan bijgedragen hebben tot het betere resultaat van de ISAAC t.o.v. de FRAST, zoals een longfunctieonderzoek als valideringsinstrument, een beter resultaat voor de FRAST zou kunnen opleveren. Het huidallergologisch onderzoek is in dat opzicht een buitenbeentje, omdat er geen methodologisch verband is met de opsporingsinstrumenten (zie verder).

Huidtesten

De prevalentie van een *positieve reactie t.o.v. één of meerdere allergenen* ligt hoger bij leerlingen met gekend astma, en wanneer zowel de ISAAC als FRAST positief zijn. Wanneer slechts één van beide testen positief is, is de prevalentie van een positieve reactie van dezelfde grootteorde als wanneer beide testen negatief zijn. De relatie FRAST/ISAAC en huidtesten wordt echter duidelijker wanneer we ons beperken tot de reactie tegen huisstofmijt. In dat geval neemt het discriminerend vermogen van een positieve huidtest in belangrijke mate toe, met een lagere prevalentie voor ISAAC *en* FRAST negatieve leerlingen, en het hoogste resultaat bij leerlingen met gekend astma en leerlingen die positief scoorden voor beide testen.

De organisatorische keuze om de valideringsfase uit te voeren d.m.v. een huisbezoek is hoofdzakelijk ingegeven omwille van de huidtesten. Hoewel er een duidelijk verband is met het resultaat van de validering, speelde de uitslag van de allergietesten slechts een beperkte rol in de besluitvorming van het expertpanel²⁰. In dit opzicht lijkt allergie eerder een risicofactor of co-variabele. Wanneer blijkt dat de diagnostische waarde van de huidtesten eerder gering is, kan het weglaten ervan voor verder onderzoek een aanzienlijke besparing betekenen qua materiaal en personeelskost. Anderzijds is het niet duidelijk welke de impact is van een *mondellinge* anamnese door een arts op de resultaten. Uit dit onderzoek kunnen we – in geval van een tegenstrijdig antwoord – niet opmaken welke van beide (vragenlijst of mondelinge anamnese) het meest correct is. Het vermoeden bestaat echter dat de mondelinge anamnese in dit verband beduidend beter scoort (vragen kunnen worden verduidelijkt, het antwoord wordt als meer gewichtig beschouwd), zodat een persoonlijk contact toch wenselijk blijft. Tenslotte willen we er op wijzen dat de artsen die de huisbezoeken voor hun rekening namen geblindeerd waren voor het initiële testresultaat (zoals ook het expertpanel), zodat het weinig waarschijnlijk is dat tegenstrijdige antwoorden het gevolg zijn van suggestieve vraagstelling (de tegenstrijdigheden werden trouwens in beide richtingen opgemerkt, van klacht naar geen klacht en omgekeerd).

Haalbaarheid

In dit haalbaarheidsonderzoek zitten vier scenario's voor opsporing van astma vevat: m.n. (i) de ISAAC of (ii) de FRAST als (enkelvoudig) opsporingsinstrument, of beide instrumenten waarbij het volstaat dat (iii) één van beide positief is (ISAAC *of* FRAST), of (iv) beide positief moeten zijn (ISAAC *en* FRAST). De laatste testcombinatie kan eventueel trapsgewijze worden gebruikt, door de inspanningsproef enkel af te nemen van leerlingen die voor de ISAAC positief scoren. Het is evident dat deze testen qua organisatie, inspanning en extra belasting voor CLB en school erg verschillen. Voor de ISAAC volstaat het verspreiden, verzamelen en verwerken van een beperkte vragenlijst. De

²⁰ Dit is een moeilijk objectieveerbare observatie (resultaten niet weergegeven). De besluitvorming van het expertpanel (op basis van de dossiers) gebeurde in aanwezigheid van de auteurs (MD, MR en KH) als observatoren.

FRAST vergt een relatief grote inspanning per leerling (bijna 10 minuten per leerling per personeelslid voor de testafname alleen) en heeft belangrijke organisatorische gevolgen. trapsgewijze opsporing (enkel FRAST na een positieve ISAAC) kan dit slechts ten dele opvangen, omdat nog méér dan één op vier leerlingen zonder astma moet worden getest (dus enkele leerlingen in elke klas).

Een simulatie

Uit de diagnostiek blijken niet alleen organisatorisch verschillen, ook de aantallen leerlingen die worden “opgespoord” en de doelmatigheid kunnen grondig verschillen. In deze paragraaf geven we een overzicht van de praktische implicaties van elk van de vier testcombinaties, door de resultaten te extrapoleren naar de populatie van 60000 leerlingen van het eerste leerjaar van het basisonderwijs in Vlaanderen.

Bij deze simulatie gaan we uit van een vaste prevalentie van gekend astma van 5.6% en van niet gekend astma van 21.0% (van de leerlingen zonder gekend astma). Aan de hand van de sensitiviteit en specificiteit uit tabel 28 kunnen we dan simuleren hoeveel leerlingen al dan niet terecht worden opgespoord, alsook het aantal “gemiste” gevallen van astma per jaar (tabel 35).

Tabel 35: Simulatie van de screeningsprocedure bij alle ± 60000 leerlingen van het eerste leerjaar van het basisonderwijs in Vlaanderen. Aantal (percentage)^a leerlingen met een al dan niet terecht positieve test.

	ISAAC of FRAST	ISAAC	FRAST	ISAAC en FRAST
aantal leerlingen eerste leerjaar	60000	60000	60000	60000
gekend astma (5.6%)	3360	3360	3360	3360
geen gekend astma	56640 (100.0)	56640 (100.0)	56640 (100.0)	56640 (100.0)
met positieve test	16595 (29.3)	12178 (21.5)	6060 (10.7)	1643 (2.9)
met negatieve test	40044 (70.6)	44462 (78.5)	50580 (89.3)	54997 (97.1)
met astma of klachten	11894 (100.0)	11894 (100.0)	11894 (100.0)	11894 (100.0)
terecht positief	5816 (48.9)	4888 (41.1)	1855 (15.6)	928 (7.8)
vals negatief	6078 (51.1)	7006 (58.9)	10039 (84.4)	10966 (92.2)
zonder astma of klachten	44746 (100.0)	44746 (100.0)	44746 (100.0)	44746 (100.0)
terecht negatief	33962 (75.9)	37452 (83.7)	40540 (90.6)	44030 (98.4)
vals positief	10784 (24.1)	7294 (16.3)	4206 (9.4)	716 (1.6)

^apercentages berekend op bovenstaand totaal (aangeduid als 100.0%)

Enkel de combinatie ISAAC en FRAST slaagt er in om meer leerlingen terecht dan onterecht te verwijzen, maar deze test detecteert nog geen 10% van de leerlingen met astma. De testen die het qua gevoeligheid beter doen (ISAAC of FRAST en ISAAC alleen) hebben als belangrijke neveneffect dat grote aantallen leerlingen (tot > 10000 per jaar) onterecht worden doorverwezen. De ISAAC en FRAST combinatie is om die reden de enige test die een aanvaardbaar aantal vals positieven genereert. Indien deze combinatie de meest ernstige gevallen van astma opspoorde, zou implementatie ervan zeker nuttig zijn. Hierop kan dit onderzoek evenwel geen antwoord bieden. Noteer ook dat 60% van de leerlingen die voor de combinatie (ISAAC en FRAST) positief scoort, ooit al geneesmiddelen gebruikte tegen astma of ademhalingsmoeilijkheden, en 25% dit zelf het voorbije jaar deed (tabel 22; dit zijn eigenlijk gekende astmatici).

Tijdsinvestering

De tijdsduur om één leerling de FRAST te laten uitvoeren bedraagt gemiddeld 9.4 minuten (per personeelslid). Om alle ± 56500 leerlingen zonder gekend astma jaarlijks te testen zijn voor de testafname alleen al 8850 “manuren” noodzakelijk. Daarbij komt nog een aantal organisatorische

beslommeringen (briefwisseling, planning, verwerking en interpretatie van de resultaten, accommodatie, voorbereiden van de leerlingen, ...).

Voor de ISAAC is de inspanning minimaal. Het volstaat enkele vragen bij de CLB anamnese te voegen, zodat de tijdsinvestering beperkt blijft tot het lezen en interpreteren van de antwoorden. In geval van tragsgewijze screening (FRAST na positieve ISAAC) moeten nog 12400 leerlingen getest worden (1943 manuren).

Aanvaardbaarheid

Uit de positieve respons van ouders, scholen en Centra voor Leerlingenbegeleiding, op de vraag tot deelname aan het haalbaarheidsonderzoek, blijkt de goede aanvaardbaarheid van de testprocedure en een grote betrokkenheid van het brede publiek voor astmaproblematiek bij kinderen.

De prevalentie van astma in Vlaanderen

Het studieopzet van dit haalbaarheidsonderzoek laat ons ook toe om een schatting te maken van de prevalentie van gekend en niet gekend astma in Vlaanderen. De prevalentie van gekend astma ligt in de lijn van de verwachtingen (5), de prevalentie van niet gekend astma is verrassend hoog. Volgens onze schattingen heeft immers één op vijf leerlingen zonder gekend astma wel degelijk klachten die wijzen op deze aandoening. We moeten deze hoge score echter nuanceren: uit de validering blijkt dat een belangrijke fractie van deze groep geneesmiddelen gebruikt die er op wijzen dat ten minste de huisarts op de hoogte is van de ademhalingsklachten, en reeds de nodige stappen heeft ondernomen. De prevalentie van niet gekend astma komt hierdoor lager te liggen, die van (door de huisarts) gekend astma verdubbelt.

De geschatte totale prevalentie van astma blijft echter nog steeds relatief hoog, alhoewel de prevalentie van astma- of ademhalingsklachten (ISAAC) eerder middelmatig is. Dit heeft zijn oorzaak in de moeilijke definitie van astma. Het blijft immers onduidelijk tot wanneer men spreekt van ademhalingsmoeilijkheden, en vanaf wanneer een persoon als astmaticus wordt beschouwd.

Enkele bemerkingsen zijn hier op hun plaats: er werd een hoge prevalentie niet gekend astma opgetekend, maar het gedocumenteerd gebruik van medicatie ligt eveneens hoog in deze groep. Dit is enerzijds een bevestiging van de gevolgde procedure, maar wijst er anderzijds op dat vele "onbekende" astmatici wel degelijk door hun huisarts als dusdanig zijn gekend, zonder dat de diagnose astma werd vermeld.

Gekend astma

Hoewel bij 5.6% van de kinderen wordt aangegeven dat ze een astmabehandeling krijgen, antwoordt slechts 2.2% van de ouders met een positief antwoord op de vraag "*Heeft uw kind in de laatste 12 maanden astma gehad?*". Dit fenomeen werd reeds opgemerkt in de Antwerpse ISAAC-studie. Hoewel ze een astmabehandeling krijgen zijn deze kinderen bij hun ouders niet gekend (erkend) als astmatisch. Het is niet duidelijk in hoeverre deze kinderen door de behandelend arts als astmatisch worden beschouwd, en/of de diagnose bewust niet wordt meegedeeld aan de ouders (zie ook hoger). Mogelijks verdringen ouders de meegedeelde diagnose "astma" die als negatief ervaren wordt.

De vraag naar gekend astma wordt in de praktijk dus beter vervangen door de vraag naar astmamedicatie.

Ernstig astma

In de groep leerlingen zonder gekend astma had 1.3 % met ernstige of frequente ademhalingsmoeilijkheden te kampen. Bij de validering wordt dit meestal bevestigd, maar blijkt ook dat een derde tot de helft van deze groep reeds astmamedicatie gebruikt, en dus minstens door de huisarts is gekend.

Vraag is ook of voor de groep met ernstige of frequente klachten een sensibilisering van de directe omgeving van de leerling niet zou volstaan om het probleem bij de huisarts kenbaar te maken.

Vervolgtraject

Na de screeningsfase werden 1356 kinderen verwezen naar de huisarts wegens een positieve screeningstest (FRAST of ISAAC). Van de kinderen die deelnamen aan de valideringsfase werden 101 kinderen verwezen naar de huisarts wegens een vermoeden van astma. In totaal werden dus 1457 (27.9% van de groep met ongekend astma) kinderen verwezen naar de huisarts wegens een positief screeningsresultaat.

Als reactie op onze vraag aan de huisartsen naar feedback ontvingen we dd. 31/12/2002 (d.i. 9 maanden na de verwijzing) over 79 (5.4%) kinderen informatie. Bij 19 onder hen (24.0%) werd de diagnose astma door de huisarts bevestigd. We hebben evenwel geen gegevens over het aantal ouders dat de verwijzing opvolgde.

BESLUIT

De prevalentie van astmasymptomen (ISAAC) en een positieve inspanningsproef (FRAST) ligt in de lijn van de verwachtingen. De grootteorde is vergelijkbaar met die van andere Vlaamse of Belgische onderzoeken, en wijkt weinig af van deze in de ons omringende landen. De validering van de ISAAC en FRAST toont echter een beeld dat beduidend minder gunstig is dan elders gerapporteerd. Vooral de lage sensitiviteit en – op één uitzondering na – matige specificiteit van de testen of hun combinatie, doen vragen rijzen over hun validiteit om astma op te sporen, met een medische interventie als doel.

Er zijn nochtans aanwijzingen dat de groep die ISAAC *en* FRAST positief scoort (“trapsgewijze opsporing”) nauw aanleunt bij de groep leerlingen met gekend astma, maar in de andere groepen zijn er nog relatief veel leerlingen die ook astma zouden kunnen hebben (weinig gevoelig).

Vanuit het standpunt (economische) haalbaarheid is geen enkele test voldoende specifiek, en zal veralgemeende implementatie leiden tot nutteloze doorverwijzing van grote aantallen leerlingen. Een uitzondering hierop vormt de ISAAC *en* FRAST combinatie, die echter slechts een kleine fractie van de ongekende astma opspoorde. De FRAST vergt een relatief grote tijdsinvestering wanneer toegepast bij alle leerlingen, en wordt organisatorisch complex wanneer beperkt tot leerlingen met een positieve ISAAC. De ISAAC is gemakkelijker te implementeren, maar geen enkele vraag of combinatie van vragen biedt voldoende zekerheid voor doorverwijzing.

Om die reden kunnen we moeilijk aanbevelen om deze onderzoeken in de toekomst op systematische wijze toe te passen op alle leerlingen van het eerste leerjaar. Een selectie van enkele ISAAC vragen of een gelijkaardige korte vragenlijst zou wel een startpunt kunnen zijn voor verdere opvolging door CLB arts.

De geschatte prevalentie van astma ($\pm 25\%$) is relatief hoog, en overstijgt degene die over het algemeen door andere onderzoekers wordt vermeld. Dit is waarschijnlijk een methodologisch verschil, en betekent niet noodzakelijk dat astma in Vlaanderen meer voorkomt dan elders. De prevalentie van astmaklachten – zoals vastgesteld door de ISAAC – ligt immers in de lijn van de ons omringende landen. Een belangrijke fractie van het grote aantal leerlingen met “niet gekend astma” blijkt achteraf wel door de huisarts gekend te zijn.

De onrustbarende hoge prevalentie van astma noopt tot enige actie of opvolging van deze problematiek. De eerste stappen in die richting werden reeds genomen door het opzetten van een website die de omgeving van kinderen (leerkracht, ouders) sensibiliseert, en symptomen die astma suggereren in de aandacht brengt (een project van de Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg, in samenwerking met de stichting Koning Boudewijn). Dit is in zekere zin een implementatie van de ISAAC, maar zonder een gezondheidswerker als noodzakelijke intermediair. Welke doelgroep hiermee eventueel wordt bereikt is echter nog niet gekend.

REFERENTIES

1. National Heart Lung and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. *National Institutes of Health* Publication No 97-4051, USA, 1997
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. National Heart Lung and Blood Institute, *National Institutes of Health* Publication No 02-3659, USA, february 2002.
3. Tattersfield, A., Knox, A., Britton, J., Hall, I. Asthma. *Lancet* **360**(9342):1313-22, 2002.
4. Wieringa, M., Vermeire, P., Van Bever, H., Nelen, V., Weyler, J. Higher occurrence of asthma-related symptoms in a suburban area in adults, but not in children. *Eur. respir. J.* **17**:422-427, 2001
5. Wieringa, M., Weyler, J., Van Bever, H., Nelen, V., Vermeire, P. Gender differences in respiratory, nasal and skin symptoms: 6 – 7 versus 13 – 14-year-old children. *Acta Paediatr.* **88**:147-9, 1998
6. Nelen, V. Van De Mieroop E., Elseviers M. Studie naar het voorkomen van ademhalingsproblemen in twee Mechelse regio's. Onderzoeksrapport Provinciaal Instituut voor Hygiëne, Antwerpen, 02/04/2002
7. Burr, M., Butland, B., King, S., Vaughan-Williams, E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch. Dis. Child.* **64**:1452-6, 1989
8. Von Mutius, E. The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin. Exp. Allergy*, **28**(Suppl.5):45-49, 1998
9. Heaman, DJ., Estes, J. The free-running asthma screening test: an approach to screening for exercise-induced asthma in rural Alabama. *J. Sch. Health*, **67**:83-8, 1997
10. Stoffelen, H., De Schampheleire, L., Van Peer, W. Astma bij kinderen: WVVH-aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu*, **28**:351-73, 1999
11. Joseph, C., Foxman, B., Leickly, F., Peterson, E., Ownby, D. Sensitivity and specificity of asthma definitions and symptoms used in a survey of childhood asthma. *J. Asthma*, **36**:565-73, 1999
12. Randolph, C., Fraser, B., Matasavage C. The free running athletic screening test as a screening test for exercise-induced asthma in high school. *Allergy Asthma Proc.* **18**:93-8, 1997
13. Williams, D., Bruton, J., Wilson, I. Screening a state middle school for asthma using the free running asthma screening test. *Arch. Dis. Child.* **69**:667-9, 1993
14. Frank, T., Frank, P., McNamee, R., Wright, T., Hannaford, P., Morrison, J., Hirsch, S., Pickering, C. Assessment of a simple scoring system applied to a screening questionnaire for asthma in children aged 5 – 15 years. *Eur. Respir. J.* **14**:1190 – 1197, 1999
15. Frischer, Th., Kühr, J., Meinert, R. Asthmascreening mittels eines standardisierten laftests. *Pneumologie*, **47**:84-5, 1993
16. Jones, A. Asymptomatic bronchial hyperreactivity and the development of asthma and other respiratory tract illnesses in children. *Thorax*, **49**:757-761, 1994
17. Tsanakas, J., Milner, R., Bannister, O., Boon, A. Free running asthma screening test. *Arch. Dis. Child.* **63**:261-5, 1988
18. Powell, C., White, R., Primhak, R. Longitudinal study of free running exercise challenge: reproducibility. *Arch. Dis. Child* **74**:108-14, 1996
19. Bardagi, S., Agudo, A., Gonzales, C., Romero, P. Prevalence of exercise-induced airway narrowing in schoolchildren from a mediterranean town. *Am. Rev. Resp. Dis.* **147**:1112-5, 1993
20. Barry, D., Burr, M., Limb, E. Prevalence of asthma among 12 year old children in New Zealand and South Wales: a comparative survey. *Thorax*, **46**:405-9, 1991
21. Bransford, R. McNutt, G., Fink, J. Exercise-induced asthma in adolescent gym class population. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* **94**:272-4;1991
22. Busquets, RM., Anto, JM., Sunyer, J., Sancho, N., Vall, O. Prevalence of asthma-related symptoms and bronchial responsiveness to exercise in children aged 13-14 yrs in Barcelona, Spain. *Eur. Respir. J.* **9**:2094-8, 1996
23. Kirkby, RE., Ker, JA. Exercise-induced asthma in a group of South African schoolchildren during physical education classes. *S. Afr. Med. J.* **88**:136-8, 1998
24. Vacek, L. Incidence of exercise-induced asthma in high school population in British Colombia. *Allergy and Asthma Proc.* **18**:89-91, 1997
25. Vacek, L. Is the level of pollutants a risk factor for exercise-induced asthma prevalence? *Allergy Asthma Proc.* **20**:87-93; 1999
26. Haby, M., Anderson, S., Peat, J., Mellis, C., Toelle, B., Woolcock, A. An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: comparison with histamine challenge. *Eur. Respir. J.* **7**:43-9, 1994
27. Haby, M., Peat, J., Mellis, C., Anderson, S., Woolcock, A. An exercise challenge for epidemiological studies of childhood asthma: validity and repeatability. *Eur. Respir. J.* **8**:729-36, 1995
28. Terblanche, E., Steward, R. The prevalence of exercise-induced bronchoconstriction in Cape Town schoolchildren. *SAMJ.* **78**:744-7, 1990
29. Johansson, H., Foucard, T., Pettersson, LG. Exercise tests in large groups of children are not a suitable screening procedure for undiagnosed asthma. *Allergy*, **52**:1128-32, 1997
30. Backer, V, Ulrik, CS. Bronchial responsiveness to exercise in a random sample of 494 children and adolescents from Copenhagen. *Clin. Exp. Allergy*, **22**:741-7, 1992
31. Glasgow, N., Ponsonby, A., Yates, R., Attewell, R. Asthma screening as part of routine health assessment in the Australian Capital territory. *Med. J. Aust.*, **174**:384-388, 2001;
32. Wolf, R., Berry, C., O'Connor, T., Coover, L. Validation of the brief pediatric asthma screen (BPAS). *Chest* **116**:224S-228S, 1999.

33. Kuehni, C., Brooke, A., Silverman, M. Prevalence of wheeze during childhood: retrospective and prospective assessment. *Eur. Respir. J.* **16**:81-5, 2000.
34. Bauer, E., Lurie, N., Yeh, C., Grant, E. Screening for asthma in an inner-city elementary school in Minneapolis, Minnesota. *J. School Health*, **69**:12-16, 1999
35. Remes, S., Pekkanen, J., Remes, K., Salonen, R., Korppi, M. In search of childhood asthma: questionnaire, tests of bronchial hyperresponsiveness, and clinical evaluation. *Thorax* **57**:120-126, 2002.
36. Abramson, J., Wollan, P., Kurland, M., Yawn, B.. Feasibility of school-based screening for asthma. *J. School Health* **73**:150 – 153, 2003
37. Gerald, L., Redden, D., Turner-Henson, A., Feinstein, R., Hemstreet, M., Hains, C., Brooks, M., Erwin, S., Bailey, W. A multi-stage asthma screening procedure for elementary school children. *J. Asthma* **39**:29-36, 2002
38. Gruchalla, R., Gan, V., Roy, L., Bokovoy, J., McDermott, S., Lawrence, G., Hynan, L., Luckett, P. Results of an inner-city school-based asthma and allergy screening pilot study: a combined approach using written questionnaires and step testing. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **90**:491-499, 2003
39. Redline, S., Larkin, E., Kerckmar, C., Berger, M., Siminoff, L. Development and validation of school-based asthma and allergy screening instruments for parents and students. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **90**:516-528, 2003
40. Wolf, R., Berry, C., Quinn, K. Development and validation of a brief pediatric screen for asthma and allergies among children. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **90**:500-507, 2003
41. Asher, M., Weiland, K., on behalf of the ISAAC Steering committee. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Clin. Exp. Allergy*, **28**(Suppl.5):52-66, 1998
42. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*, **351**:1225-32, 1998.
43. Burney, P., Luczynska, C., Chinn, S., Jarvis, D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur. Respir. J.* **7**: 954 – 960, 1994
44. Weiler, JM. Exercise-induced asthma: a practical guide to definitions, diagnosis, prevalence, and treatment. *Allergy Asthma Proc.* **17**:315-25, 1996
45. Medical Research Council. Standardized questionnaires of respiratory symptoms, *BMJ* **2**:1665, 1960
46. Brille, D., Bolt, W., Greve, L., Minette, A., Sartorelli, E.. European Coal and Steel Community (ECSC): high authority questionnaire on the study on chronic bronchitis and emphysema. *ECSC*, Luxemburg, 1962.
47. Ferris, B. Recommended Respiratory Disease Questionnaires for use with Adults and Children in Epidemiological Research. *Am. Rev. Resp. Dis.* **188**:1 – 79, 1978.
48. Burney, P., Laitinen, L., Perdrizet, S., Huckauf, H., Tattersfield, A., Chinn, S., Poisson, N., Heeren, A., Britton, J., Jones, T. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J.* **2**:940 – 945, 1989.
49. Kilpelainen, M., Terho, E., Helenius, H., Koskenvuo, M. Validation of a new questionnaire on asthma, allergic rhinitis, and conjunctivitis in young adults. *Allergy*. **56**:377-384, 2001.
50. West, JV., Robertson, CF., Roberts, R., Olinsky, A. Evaluation of bronchial responsiveness to exercise in children as an objective measure of asthma in epidemiological surveys. *Thorax*, **51**:590-5, 1996
51. Godfrey, S., Springer, C., Bar-Yishay, E., Avital, A. Cutt-off points defining normal and asthmatic bronchial reactivity to exercise and inhalation challenges in children and young adults. *Eur. Respir. J.* **14**:659-68, 1999
52. American Thoracic Society Guidelines for Methacholine and exercise challenge testing - 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **161**:309-329, 1999
53. Pattermore, PK., Asher, M., Harrison, AC., Mitchell, EA., Rea, HH., Steward, AW. The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma, and asthma symptoms. *Am. Rev. Resp. Dis.* **142**:549-54, 1990
54. Peat, J., Toelle, B., Marks, G., Mellis, C. Continuing the debate about measuring asthma in population studies. *Thorax*, **56**:406 – 411, 2001
55. Pearce, N., Pekkanen, J., Beasley, R. Role of bronchial responsiveness testing in asthma prevalence surveys. *Thorax*, **55**:352 – 354, 2000
56. Weiland, S., Beasley, R., Strachan, D.. Guidelines for the Translation of Questionnaires. ISAAC Document 054, <http://isaac.auckland.ac.nz/> (toegang op 20/03/2003).
57. Pearce, N., Sunyer, J., Cheng, S., Chinn, S., Bjorksten, B., Burr, M., Keil, U., Anderson, H., Burney, P., on behalf of the ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. *Eur. Respir. J.* **16**:420-6, 2000
58. Rubens, L. Vroegtijdige Opsporing van astma bij jonge kinderen. Verhandeling GGS Jeugdgezondheidszorg (promotor K. Hoppenbrouwers), Dienst Jeugdgezondheidszorg K.U.Leuven, 1999.
59. Sears, M. Ev olution of asthma trough childhood. *Clin. Exp. Allergy*, **28**(Suppl.5):82-89, 1998
60. Jenkins, M., Clarke, J., Carlin, J., Robertson, C., Hopper, J., Dalton, M., Holst, D., Choi, K., Giles, G. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. *Int J Epidemiol*, **25**:609-616, 1996
61. Riedler, J., Reade, T., Dalton, M., Holst, D., Robertson, C. Hypertonic saline challenge in an epidemiologic survey of asthma in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **150**:1632-9, 1994
62. Tan, R., Spector, S. Exercise-induced asthma. *Sports Med.* **25**:1-6, 1998
63. Giesbrecht, GG., Younes, M. Exercise- and cold-induced asthma. *Can. J. Appl. Physiol.* **20**:300-14, 1995
64. McFadden, ER., Gilbert, IA. Exercise induced asthma. *NEJM.* **330**:1362-7, 1994
65. Milgrom, H., Taussig, LM. Keeping children with exercise-induced asthma active. *Pediatrics* **104**:e38, 1999
66. Sano, F., Sole, D., Naspitz, CK. Prevalence and characteristics of exercise-induced asthma in children. *Pediatr-Allergy-Immunol.* **9**:181-5, 1998

67. Cabral, A., Conceição, G., Fonseca Guedes, C., Martins, M. Exercise-induced bronchospasm in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **159**:1819-1823, 1999
68. Paggiaro, P., Moscato, G., Giannini, D., Di Franco, A., Gherson, G. Relationship between peak expiratory flow and FEV1. *Eur. Respir. J.* **10**:39s-41s, 1997
69. Garcia de la Rubia, S., Pajaron Fernandez, M., Sanchez Solis, M., Martinez Gonzalez Moro, I., Perez Flores, D., Pajaron Ahumada, M. Exercise-induced asthma in children: a comparative study of free and treadmill running. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **80**:232-6, 1998
70. Sterk, P., Fabbri, L., Quanjer, Ph., Cockcroft, D., O'Byrne, P., Anderson, S., Juniper, E., Malo, J-L. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur. Respir. J.* **6**:53-83, 1993
71. Randolph, C. The free running athletic screening test [editorial]. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **81**:257a-257g, 1998
72. Feinstein, RA., Hains, CS., Hemstreet, MP., Turner-Henson, A., Redden, DT., Martin, B., Erwin, S., Bailey, WC. A simple "step-test" protocol for identifying suspected unrecognized exercise-induced asthma (EIA) in children. *Allergy Asthma Proc.* **20**:181-8, 1999
73. Koninklijk Meteorologisch Instituut van België. Klimatologische gegevens om 12u00, periode 1 november 2001 - 28 februari 2002.
74. Strachan, DP. Repeatability of ventilatory function measurements in a population survey of 7 year old children. *Thorax*, **44**:474-9, 1989
75. Chan, N., Silverman, M. Repeatability of ventilatory function measurements in a population survey of 7 year old children (LETTER). *Thorax*, **44**:1059, 1989
76. Ulrik, CS., Backer, V. Increased bronchial responsiveness to exercise as a risk factor for symptomatic asthma: findings from a longitudinal population study of children and adolescents. *Eur. Respir. J.* **9**:1696-700, 1996
77. Michel, O. Opsporing van astma tijdens lessen lichamelijke opvoeding: een Brusselse ervaring. In: Sturbois X, Maes M, De Boever E, Zintz Th. Voor een betere begeleiding van kinderen met astma op school. Proceedings van een symposium te Brussel (21.10.1998) en Gent (28.10.1998). Monografie voor Lichamelijke Opvoeding nr 33, Publicatiefonds voor Lichamelijke Opvoeding vzw 1998
78. De Baets, F. Astma bij het kind: definitie, symptomen en pronostiek. In: Sturbois X, Maes M, De Boever E, Zintz Th. Voor een betere begeleiding van kinderen met astma op school. Proceedings van een symposium te Brussel (21.10.1998) en Gent (28.10.1998). Monografie voor Lichamelijke Opvoeding nr 33, Publicatiefonds voor Lichamelijke Opvoeding vzw 1998
79. Polgar, G., Promadhat, V. *Pulmonary Function Testing in Children: Techniques and standards.* W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA, 1971.
80. Ihaka, R. and Gentleman, R. R: A Language for Data Analysis and Graphics, *Journal of Computational and Graphical Statistics* **5**:299 – 314, 1996.
81. Newcombe, R. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Statistics in Medicine* **17**:857 – 872, 1998
82. Wilson, E. Probable inference, the law of succession, and statistical inference, *Journal of the American Statistical Association* **22**:209 – 212, 1927
83. Armitage, P., Berry, G. *Statistical Methods in Medical Research* (3rd Edition). Blackwell, London, UK, 1994.
84. Bossuyt, N., Van Oyen, H. Socio-economische verschillen in gezondheid. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, Afdeling Epidemiologie, Brussel, *IPH/EPI Reports* Nr 2001-013, 2001
85. De Cock, R., Buysse, B.. Kansarmoede atlas van gezinnen met jonge kinderen 1999. Kind en Gezin, Brussel, 1999
86. Van Ourti S, Mortelmans D. Indicatoren van de leefsituatie van het kind in Vlaanderen 1999. Universitaire Instelling Antwerpen & Kind en Gezin, Brussel, 2002.
87. Chambers, J. M., Cleveland, W. S., Kleiner, B. and Tukey, P.A. *Graphical Methods for Data Analysis.* Wadsworth International, Belmont CA, USA, 1983
88. Pekkanen, J., Pearce, N. Defining asthma in epidemiological studies. *Eur Respir J*, **14**: 951 – 957, 1999
89. Landis, J., Koch, G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, **33**:159-174, 1977.
90. Buysse, B. Het kind in Vlaanderen 2002. Kind en Gezin, Brussel, 2003.

BIJLAGE

Kruistabellen voor het berekenen van de sensitiviteit en specificiteit. Zie tekst voor volledige verklaring: **se**, sensitiviteit = $a/(a+b)$; **sp**, specificiteit = $d/(c+d)$; **ppw**, positieve predictieve waarde = $a/(a+c)$; **npw**, negatieve predictieve waarde = $d/(b+b)$.

Tabel A1: berekening van de diagnostische waarde van de FRAST

FRAST	validering		totaal
	astma	geen astma	
positief	3.3 a	7.4 c	10.7 a+c
negatief	17.8 b	71.6 d	89.3 b+d
totaal	21.0 a+b	79.0 c+d	100

se: 15.6 – sp: 90.6 – ppw: 30.7 – npw: 80.1

Tabel A2: berekening van de diagnostische waarde van de ISAAC

FRAST	validering		totaal
	astma	geen astma	
positief	8.6 a	12.9 c	21.5 a+c
negatief	12.4 b	66.1 d	78.5 b+d
totaal	21.0 a+b	79.0 c+d	100

se: 41.1 – sp: 83.7 – ppw: 40.2 – npw: 84.2

Tabel A3: berekening van de diagnostische waarde van de ISAAC OF FRAST

FRAST	validering		totaal
	astma	geen astma	
positief	10.3 a	19.0 c	29.3 a+c
negatief	10.8 b	59.9 d	70.7 b+d
totaal	21.0 a+b	79.0 c+d	100

se: 48.9 – sp: 75.9 – ppw: 35.1 – npw: 84.8

Tabel A4: berekening van de diagnostische waarde van de ISAAC EN FRAST

FRAST	validering		totaal
	astma	geen astma	
positief	1.6 a	1.2 c	2.9 a+c
negatief	19.4 b	77.7 d	97.1 b+d
totaal	21.0 a+b	79.0 c+d	100

se: 7.8 – sp: 98.4 – ppw: 56.5 – npw: 80.0