

Family history of asthma : prognostic impact in infants and cost-effectiveness of primary prevention

Citation for published version (APA):

Kuiper, S. (2007). *Family history of asthma : prognostic impact in infants and cost-effectiveness of primary prevention*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20070125sk>

Document status and date:

Published: 01/01/2007

DOI:

[10.26481/dis.20070125sk](https://doi.org/10.26481/dis.20070125sk)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



Summary

Summary

In this thesis several aspects of the role of a first-degree family history of asthma, as determined in general practice, in infants during their first two years of life were evaluated.

Chapter 1 Introduction

This chapter describes the background of this thesis. We sustained the importance of preventing the development of (severe) asthma and described the state of art of the relationship between risk factors, family history of asthma and the susceptibility to develop asthma. In addition, we described that family history of asthma and its interaction with environmental triggers needed more attention and hypothesized that, children with- and without a first-degree family history of asthma may respond differently to environmental risk factors because of differences in their genetic backgrounds. Finally, we argued that insight in the way children with and without a family history of asthma react to environmental risk factors, and in addition, in the cost-effectiveness of preventing asthma may help us to develop an advice concerning whether and to whom prevention should be offered.

Chapter 2 Design of the PREVASC program

The PREVASC (Prevention of Asthma in Children) program is an ongoing research program that focuses on primary prevention of asthma in children. This program has four goals. First of all, it estimates the predictive value of a positive family history of asthma assessed in the prenatal period by the general practitioner (GP) for the development of respiratory tract related morbidity. In addition, it assesses the effectiveness of a prenatally started multi-faceted primary prevention program focused on reducing the exposure to indoor- and food allergens and environmental tobacco smoke in children at high-risk of developing asthma. Furthermore it evaluates whether optimising the intervention increases the adherence. Finally, the program studies the health-economic benefits of 'high-risk' identification and primary prevention of asthma.

The PREVASC study showed that infants with a positive family history (PFH) who received intervention were more breast-fed and/or received more hypoallergenic formula feeding than PFH infants in the control group. The first intake of solid food was more often postponed to the age of 6 months in the intervention group compared to the control group. Measurement of environmental exposure to house dust mite, cat and dog allergens showed that exactly 1 year after baseline measurements the concentration of house dust

mite, cat and dog allergens, were decreased in the PFH intervention group, but not in the PFH control group.

Chapter 3 Association between family history and total IgE in newborns

This chapter had two goals. First of all it was studied whether there was an association between a positive family history of asthma, as determined in primary care, and increased level of total IgE in newborns. In addition, the influence of gender, family size, birth season, maternal smoking, birth weight, gestational age and maternal diet on total IgE in newborns was investigated.

We found, at different total IgE cut-off levels, that maternal asthma is a risk factor for increased levels of IgE. In addition, we found an association of total IgE in newborns with birth season (autumn), which confirms that besides a genetic pathway an environmental pathway plays a role.

Chapter 4 The interactive effect of family history and environmental factors on respiratory tract related morbidity in early infancy

In this chapter we discussed the interactive effect of a positive family history of asthma and environmental factors on the occurrence of respiratory tract related morbidity in early infancy. We showed that PFH infants had more respiratory tract and asthma related morbidity than NFH infants, which confirms that a positive family history is a risk factor for respiratory tract and asthma related morbidity in infants during their first two years of life. More importantly, we showed that postnatal exposure to parental smoking (PPS) and Derp1 each increased the odds ratio of a positive family history for wheezing ever and attacks of wheezing. Furthermore when both factors were present at the same time these odds ratios were even more increased. Breastfeeding decreased the odds ratios of PFH for tonsillitis and (acute) otitis media. We concluded that PPS and Derp1 increase the effect of PFH on respiratory tract and asthma related morbidity, while breastfeeding reduces this effect. Our findings may shed more light on the controversy concerning the effect of environmental factors.

Chapter 5 Family history of asthma, day-care attendance and respiratory morbidity in infants

In chapter 5 we elaborated further on the theme of interactions between family history and environmental factors in relation with respiratory tract and asthma related morbidity. In this chapter we studied the interaction from a more clinical instead of an etiological perspective, and investigated whether family

history modified the contribution of day-care attendance to respiratory tract and asthma related morbidity early infancy.

In this chapter we showed that, although day-care attendance was associated with increased nocturnal cough, cough on exertion, common colds, attacks of wheezing, awakening by cough and allergic rhinoconjunctivitis in NFH infants, it had no statistically significant effect on appearance and frequency of symptoms in PFH infants. Although definite conclusions cannot be drawn, it might be that PFH and NFH infants may respond differently to day-care attendance. Confirmation of our findings by other investigators and prolongation of our results in children at school age, may lead to different advice on day-care attendance for children from families with and without asthma.

Chapter 6 Cost-effectiveness of primary prevention of asthma

In chapter 6, we used PFH as identification instrument for infants at 'high-risk' in a primary (prenatally started) prevention study. To investigate the societal perspective based cost-effectiveness of primary prevention of asthma in 'high-risk' infants up to two years of age (PREVASC), PFH infants were selected prenatally for a randomised controlled trial. Since, for children at the age of two, no instruments are available to diagnose asthma objectively, we used a clinical, general practitioner (GP) asthma diagnosis and an Epidemiological asthma diagnosis based Prediction Model (EPM). Using bootstrap analyses, the uncertainty around the incremental cost-effectiveness ratios was determined. With both definitions there was no difference in asthma diagnosis between PFH infants who received intervention compared to PFH from a control group. The incremental cost-effectiveness ratio of the program was higher for the GP diagnosis than for the EPM. However, with both the GP diagnosis and the EPM there was inferiority of the experimental situation. All bootstrap replications indicated that the PREVASC program is more costly, with a small chance that the program was more effective than usual care. We concluded that primary prevention of asthma in the first two years of life is not cost-effective, neither based on the GP diagnosis nor on the EPM. We advised to follow the children further until at least an age at which asthma can objectively be diagnosed and the costs and effects of the intervention have been more crystallized.

Chapter 7 General discussion

In this final chapter an overview of the conclusions and comments on the findings are described. We discussed the strengths and weakness of the study and gave recommendations for further research on the theme of 'family history of asthma'.

Maternal asthma and being born in autumn are associated with elevated total IgE in newborns. The higher the total IgE cut-off level, the better newborns with maternal asthma can be distinguished from NFH newborns.

PFH is a significant risk factor for the occurrence of respiratory tract-related morbidity in infants during their first two years of life. Postnatal parental smoking and house dust mite increase the effect of PFH on wheezing ever and attacks of wheezing. Formula feeding enhances the effect of PFH on tonsillitis and (acute) otitis media, whereas in breastfed infants the effect of PFH on tonsillitis and (acute) otitis media seems to disappear.

Day-care attendance is associated with increased nocturnal cough, cough on exertion, cold, attacks of wheezing, awakening by cough and allergic rhinoconjunctivitis in NFH infants but has no effect in PFH infants.

Primary prevention of asthma, as performed in the PREVASC program, is not (yet) cost-effective in the first two years of life. The intervention is more expensive than usual care, and in addition, there is only a small probability that the PREVASC intervention has a positive effect in this period.

The PREVASC study is a longitudinal prospective birth cohort study, in which pregnant mothers were recruited predominantly from a GP-registered population. This design was chosen because, in the Dutch situation, GPs have a comprehensive overview of asthma in the families in the population registered with their practices.

Information concerning respiratory tract and asthma related morbidity was prospectively documented by the parents and the GP, which gave us the opportunity to get an extensive view of the frequency and duration of respiratory tract and asthma related morbidity in infants during their first two years of life.

Limitations of our study might have been an underestimation of the asthma risk, due to family size, differences in recruitment time span, classification and reporting bias by the parents and GP, the fact that both could not be blinded for the study, but also the lack of test criteria for an objective asthma diagnosis in siblings below the age of six. The underestimation would have been even more pronounced had the definition of PFH been exclusively based on incidence in parents. To account for the possible underestimation of the risk in our design, family size was included in the multiple logistic regression models of the studies discussed in this thesis. The possibility of classification and/or reporting bias deserves attention. Therefore it is important to prospectively follow the infants to the age of six, when an objective (blinded) asthma diagnosis can be made.

The most important research recommendation is that the infants in the current PREVASC cohort should be followed until at least the age of six and, if possible, for many years thereafter. With a prolonged follow-up we can get a better impression of the 'strength' and applicability of PFH as a predictor for childhood asthma, and, in addition, whether in our primary care study the respiratory tract and asthma related morbidity observed in early infancy is predictive for asthma at the age of six. Moreover, information concerning the (different) responses of PFH and NFH infants to environmental triggers, can help us to formulate advices for children from families with and without asthma regarding day-care attendance and environmental agents as parental smoking, allergens and breastfeeding. Finally, when an objective asthma diagnosis can be made, it can be determined whether the PREVASC program is cost-effective in the long run. With this information together with information concerning the prevalence of family history and the number of asthma cases in PFH and NFH infants, the efficiency of 'high-risk' identification and the expected cost-effectiveness of the completed program can be determined, which gives us the opportunity to take a balanced decision whether to implement this multifaceted primary prevention program.



Samenvatting



Samenvatting

In dit proefschrift worden verschillende aspecten besproken, betreffende de rol van 1^e graads familiale belasting voor astma, vastgesteld door de huisarts, bij kinderen in de eerste twee levensjaren.

Hoofdstuk 1 Introductie

Dit hoofdstuk geeft een beschrijving van de achtergrond van dit proefschrift. Het belang van het voorkomen van de ontwikkeling van (ernstig) astma wordt bevestigd en er wordt een overzicht gegeven van de stand van zaken betreffende de relatie tussen risicofactoren, familiale belasting voor astma en de kans astma te ontwikkelen. Daarnaast wordt aangegeven meer aandacht te besteden aan de interactie tussen familiale belasting en omgevingsfactoren. Kinderen met en zonder 1^e graads familiale belasting voor astma kunnen, vanwege het verschil in genetische achtergrond, mogelijk verschillend reageren op risicofactoren uit de omgeving.

Tenslotte wordt betoogd dat inzicht in de wijze waarop kinderen, met en zonder familiale belasting voor astma, reageren op risicofactoren uit de omgeving waardevolle informatie kan opleveren bij de ontwikkeling van een advies aan wie een interventie eventueel zou moeten worden aangeboden.

Hoofdstuk 2 Design van het PREVASK programma

Het PREVASK (primaire PREventie van AStma bij Kinderen) programma is een onderzoeksprogramma dat zich richt op de primaire preventie van astma bij kinderen. Het programma heeft vier belangrijke doelstellingen. Ten eerste wordt een inschatting gemaakt van de voorspellende waarde van familiale belasting voor astma, vastgesteld door de huisarts tijdens de prenatale periode, op de ontwikkeling van respiratoire morbiditeit. Ten tweede wordt de effectiviteit vastgesteld van een prenataal gestart primair preventief programma dat gericht is op de reductie van blootstelling aan inhalatie- en voedingsallergenen en passief roken. Daarnaast wordt geëvalueerd of een geoptimaliseerde interventie de 'adherentie' aan het programma verhoogd. Tenslotte worden de potentiële gezondheidseconomische voordelen van 'hoog-risico' identificatie en van primaire preventie van astma bestudeerd.

Uit de eerste resultaten van de PREVASK studie is gebleken dat kinderen met een 1^e graads familiale belasting voor astma (PFH) die tot de interventiegroep behoorden inderdaad vaker borstvoeding en/of hypoallergene voeding kregen dan PFH kinderen die tot de controlegroep behoorden. Het 'eerste hapje' vast voedsel werd in de interventiegroep in vergelijking met de controlegroep vaker uitgesteld tot de leeftijd van zes maanden. Wat betreft de blootstelling

aan huisstofmijt, katten en honden allergenen bleek dat exact één jaar na de eerste meting, de concentratie aan huisstofmijt, katten en honden allergen in de interventiegroep was afgenomen en in de controlegroep gelijk was gebleven.

Hoofdstuk 3 Associatie tussen familiale belasting en totaal IgE bij pasgeborenen

Dit hoofdstuk had twee doelstellingen. In de eerste plaats werd bestudeerd of er een associatie bestond tussen een 1^e graads familiale belasting voor astma, vastgesteld in de 1^e lijn, en een verhoogde waarde van totaal IgE bij pasgeborenen. In de tweede plaats werd bestudeerd of de factoren geslacht, gezinsgrootte, geboorteseizoen, roken door de moeder, geboortegewicht, zwangerschapsduur en maternale voeding van invloed waren op de waarde van totaal IgE bij pasgeborenen.

In deze studie werd aangetoond dat maternaal astma een risicofactor is voor een verhoogde waarde van totaal IgE. Dit geldt niet voor paternaal astma of astma bij broertjes en/of zusjes. Tevens werd een associatie gevonden tussen totaal IgE bij pasgeborenen en het geboorteseizoen (herfst). Deze laatste bevinding bevestigt de gedachte dat naast genetische- ook omgevingsaspecten een belangrijke rol spelen bij aanwezigheid van totaal IgE bij pasgeborenen.

Hoofdstuk 4 Het interactieve effect van familiale belasting en omgevingsfactoren op respiratoire morbiditeit bij jonge kinderen

In dit hoofdstuk is het interactieve effect bestudeerd van een 1^e graads familiale belasting voor astma en omgevingsfactoren op het vóórkomen van respiratoire en astma gerelateerde morbiditeit bij jonge kinderen.

Kinderen met een 1^e graads familiale belasting voor astma (PFH) bleken meer respiratoire en astma gerelateerde morbiditeit te hebben dan kinderen zonder deze familiale belasting (NFH). Deze bevindingen bevestigen dat in de eerste twee levensjaren PFH een risicofactor is voor respiratoire en astma gerelateerde morbiditeit.

Daarnaast is aangetoond dat postnatale blootstelling aan tabaksrook alsmede aan huisstofmijt de odds ratio van PFH voor de klachten 'piepen ooit' en 'aanvallen van piepen' deed toenemen. Blootstelling aan beide risicofactoren tegelijkertijd verhoogde de odds ratio's voor beide klachten nog verder. Borstvoeding verlaagde de odds ratio's van PFH voor keel- en oorontsteking. Uit deze studie werd verder geconcludeerd dat blootstelling aan tabaksrook en huisstofmijt het effect van familiale belasting op respiratoire en astma gerelateerde morbiditeit versterkte, terwijl borstvoeding juist een reducerend effect had. Onze bevindingen kunnen mogelijk verheldering bieden voor de

controversiële effecten die zijn gevonden in studies naar de effecten van omgevingsfactoren.

Hoofdstuk 5 Familiale belasting voor astma, kinderdagverblijf bezoek en respiratoire morbiditeit bij jonge kinderen

In hoofdstuk 5 is het thema betreffende de interactie tussen familiale belasting en omgevingsfactoren in relatie tot respiratoire en astma gerelateerde morbiditeit verder uitgewerkt. De interactie is in dit hoofdstuk vanuit een meer klinisch perspectief bestudeerd. Onderzocht is de vraag of familiale belasting het effect van kinderdagverblijf bezoek (KDV) op respiratoire en astma gerelateerde morbiditeit bij jonge kinderen modificeert.

In deze studie werd aangetoond dat KDV bezoek bij kinderen zonder familiale belasting leidt tot een toename van klachten als hoesten, verkoudheden, aanvallen van piepen en allergische rinoconjunctivitis is, maar dat KDV bezoek géén statistisch significant effect op respiratoire klachten heeft bij kinderen met een 1^e graads familiale belasting. Kinderen met- en zonder familiale belasting voor astma reageren dus mogelijk verschillend op KDV bezoek. Wanneer deze bevindingen worden bevestigd door andere onderzoeksgroepen en wanneer de gevonden effecten ook gelden voor oudere kinderen, dan zou dit kunnen leiden tot verschillende adviezen met betrekking tot KDV bezoek voor kinderen met- en zonder familiale belasting.

Hoofdstuk 6 Kosten-effectiviteit van primaire preventie van astma

In hoofdstuk 6, is 1^e graads familiale belasting voor astma gebruikt als identificatie instrument voor 'hoog-risico' in een studie naar de kosten-effectiviteit van primaire preventie van astma bij kinderen. Voor deze studie is uitsluitend gebruik gemaakt van kinderen met een 1^e graads familiale belasting voor astma, die prenataal geselecteerd waren voor een gerandomiseerde trial en gevolgd zijn tot en met de leeftijd van twee jaar.

Aangezien er voor twee jarigen (nog) geen instrumenten zijn om een objectieve diagnose te stellen, is er gebruik gemaakt van een klinische, door de huisarts (GP) op basis van symptoomregistratie vastgestelde, astma diagnose, alsmede van een astma diagnose gebaseerd op een epidemiologisch predictie model (EPM).

Met behulp van een bootstrap analyse is de onzekerheid rondom de incrementele kosteneffectiviteit ratio bepaald. Met geen van beide diagnoses werd een verschil in astma tussen de interventie en de controlegroep gevonden. De incrementele kosteneffectiviteit ratio was hoger wanneer de GP astma diagnose werd gebruikt dan wanneer het EPM werd gebruikt. Echter bij

beide benaderingswijzen was sprake van inferioriteit van de experimentele situatie.

Alle bootstrap replicaties duiden erop dat het PREVASK programma kostbaarder is dan wanneer niet wordt geïntervenieerd, waarbij er slechts een kleine kans bestaat dat het programma dan ook effectiever is. De conclusie van deze studie was dat, met geen van beide methoden voor astma, het PREVASK programma kosteneffectief is gedurende de eerste twee levensjaren. Gezien het feit dat er op tweejarige leeftijd geen objectieve astma diagnose gesteld kan worden en gezien het feit dat de intensiteit van de interventie in de loop der jaren minder wordt, is het van belang de kinderen langer te volgen.

Hoofdstuk 7 Discussie

In dit afsluitende hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de conclusies en commentaren op de bevindingen. De sterke en zwakke punten worden bediscussieerd en er worden aanbevelingen gedaan voor toekomstig onderzoek betreffende het thema ‘familiale belasting voor astma’.

Er is aangetoond dat pasgeborenen die een moeder met astma hebben of zijn geboren in de herfst vaker aantoonbaar IgE hebben dan kinderen die geen moeder met astma hebben of in een ander seizoen zijn geboren. Hoe hoger het gekozen afkappunt voor IgE, hoe beter pasgeborenen die een moeder met astma hebben kunnen worden onderscheiden van pasgeborenen die géén 1e graads familieleden met astma hebben.

In de eerste twee levensjaren is familiale belasting voor astma een significante risicofactor voor respiratoire en aan astma gerelateerde morbiditeit. Postnatale blootstelling aan tabaksrook en huisstofmijt versterken het effect van familiale belasting voor de symptomen ‘piepen ooit’ en ‘aanvallen van piepen’. In tegenstelling tot borstvoeding, versterkt flesvoeding het effect van familiale belasting op de symptomen keel- en oorontsteking.

Bij kinderen die géén 1e graads familiale belasting voor astma hebben, is een associatie gevonden tussen kinderdagverblijfbezoek en een toename van de klachten ‘nachtelijk hoesten’, ‘hoesten bij inspanning’, ‘wakker worden door hoesten’, verkoudheid, ‘aanvallen van piepen’, en allergische rhinoconjunctivitis. Deze associatie werd niet gevonden bij kinderen met een 1e graads familiale belasting voor astma.

In de eerste twee levensjaren is primaire preventie, zoals uitgevoerd in de PREVASK studie, (nog) niet kosteneffectief. De interventie is duurder dan de standaard behandeling en er is slechts een kleine kans dat in deze periode de interventie een positief effect op de gezondheid heeft.

De PREVASC studie is een longitudinaal prospectief geboorte cohort, waarin zwangere vrouwen voornamelijk via de huisarts werden gerecruteerd. De keuze van dit onderzoeksdesign is gebaseerd op het feit dat, in de Nederlandse situatie, huisartsen een uitvoerig overzicht hebben van de aanwezigheid van astma in de bij hun praktijken geregistreerde families.

Informatie betreffende respiratoire en aan astma gerelateerde morbiditeit is door zowel de ouders als de huisarts prospectief vastgelegd. Hierdoor was het mogelijk uitgebreid inzicht te krijgen in de frequentie en duur van respiratoire en aan astma gerelateerde morbiditeit in de eerste twee levensjaren van kinderen met- en zonder 1e graads familiale belasting voor astma.

Er zijn een aantal mogelijke beperkingen aan deze studie. Er kan sprake zijn van een onderschatting van het astma risico, vanwege de verschillen in de grootte van de families tussen de PFH en NFH groep. Daarnaast spelen een classificatie- en rapportagebias door zowel de ouders als de huisarts mogelijk een rol omdat zowel de ouders als de huisarts niet konden worden geblindeerd voor de studie en vanwege het gebrek aan test criteria om een objectieve astma diagnose bij broertjes en zusjes jonger dan zes jaar te stellen. Ten slotte zou de verschillende tijdsperiode waarin kinderen met- en zonder 1e graads familiale belasting voor astma zijn gerecruteerd tot enige vertekening van de resultaten kunnen hebben geleid.

Wanneer de definitie van 1e graads familiale belasting voor astma uitsluitend zou zijn gebaseerd op astma bij de ouders, dan was de (mogelijke) onderschatting van het astma risico nog groter geweest. Om te kunnen corrigeren voor een mogelijke onderschatting van het astma risico in ons studiedesign, is de grootte van de families meegenomen in de multiple logistische regressie modellen van de studies die in dit proefschrift zijn bediscussieerd. De mogelijkheid dat classificatie en/of rapportage bias optreedt kan niet uitgesloten worden. Het is daarom van groot belang de kinderen prospectief te blijven volgen tot tenminste een leeftijd van zes jaar, zodat een objectieve (geblindeerde) astma diagnose gesteld kan worden.

De belangrijkste onderzoeksaanbeveling die uit dit proefschrift naar voren komt is de kinderen uit het PREVASK cohort te volgen tot tenminste de leeftijd van zes jaar, en, indien mogelijk, voor een nog veel langere tijd.

Met een langere follow-up kan een beter beeld worden verkregen van de 'waarde' en de toepasbaarheid van '1e graads familiale belasting voor astma', als voorspeller voor astma bij jonge kinderen. Daarnaast kan worden vastgesteld of in deze eerstelijns studie, de respiratoire en aan astma gerelateerde morbiditeit die op jonge leeftijd is vastgesteld, voorspellend is voor astma op 6-jarige leeftijd.

Informatie betreffende de (verschillende) wijze waarop PFH en NFH kinderen op langere termijn reageren op omgevingsstimuli kan, voor kinderen met- en zonder 1e graads familiale belasting voor astma, nuttig zijn bij de formulering van adviezen betreffende kinderdagverblijf bezoek en omgevingsfactoren, zoals blootstelling aan tabaksrook, allergenen en borstvoeding.

Tenslotte, wanneer een objectieve astma diagnose kan worden gesteld, kan worden vastgesteld of het PREVASK programma op langere termijn kosteneffectief is.

Met deze informatie en met de informatie betreffende de prevalentie van '1e graads familiale belasting voor astma' en het aantal astmagevallen in de groepen kinderen met- en zonder 1e graads familiale belasting voor astma, kan de efficiëntie van 'hoog-risico' identificatie alsmede de verwachte kosteneffectiviteit van het complete programma worden bepaald. Met behulp van deze complete informatie kan een weloverwogen beslissing worden genomen, of het multigefaseerde primaire preventie programma, PREVASK, in de samenleving geïmplementeerd zou moeten worden.