

# Piepen bij peuters: de voorspellende waarde van episodisch (viraal getriggerde) piepende ademhaling en piepende ademhaling door uiteenlopende triggers in de ontwikkeling van astma.

Gepubliceerd: 25-04-2019 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om de voorspellende waarde van de fenotypen EVW en MTW (gebaseerd op prospectief gerapporteerde symptomen van piepen, dyspnoe, hoesten en symptomen van virale bovenste luchtweginfecties) op de peuterleeftijd in de...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)      |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON48853

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

WHEEP follow-up studie

### Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

### Synoniemen aandoening

piepende ademhaling

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Amphia Ziekenhuis

**Overige ondersteuning:** Stichting Astmabestrijding; Wetenschapsfonds Amphia Ziekenhuis

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Astma, Multiple trigger piepen, Peuters, Viraal piepen

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de voorspellende waarde van het EVW of MTW fenotype op de peuterleeftijd in de ontwikkeling van astma.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

- de 'Asthma Predictive Index (API)' en de 'Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy risk score (PIAMA)' scores in dit cohort.
- de voorspellende waarde van virale bovenste luchtweginfecties op de peuterleeftijd in de ontwikkeling van astma.
- verschillen tussen het microbiom op de peuterleeftijd van kinderen die wel en geen astma ontwikkelen.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Recidiverend piepen komt frequent voor bij peuters, vaak in relatie tot het doormaken van virale bovenste luchtweginfecties. Over de optimale behandeling en het natuurlijk beloop van wheezing op de kinderleeftijd bestaat nog steeds veel onduidelijkheid. Op basis van een Europese consensus wordt voorgesteld om twee verschillende fenotypen te onderscheiden op basis van klachtenpatroon met een verschillend medicatie-advies en prognose, namelijk \*episodic viral wheeze\*(EVW) en \*multiple trigger wheeze\* (MTW). Tot op heden is er echter

beperkt bewijs voor het daadwerkelijke bestaan en bruikbaarheid in de praktijk van deze twee klinische fenotypes. Daarnaast is het bekend dat virale luchtweginfecties een belangrijke kunnen rol spelen in het ontwikkelen van astma of verergeren van een bestaand astma. Zo lijkt expositie op jonge leeftijd aan het humaan rhinovirus tijdens een episode met piepen een dominante risicofactor voor een diagnose van astma op latere leeftijd. Ook koloniserende commensale bacteriën lijkt een belangrijke rol te spelen in immuniteit en afweer tegen pathogenen. Recent werd de hypothese gesteld dat de vatbaarheid en ernst van respiratoire ziekten worden beïnvloed door het microbiom op jonge leeftijd, en dat de samenstelling van het microbiom geassocieerd is met wheezing en astma. Onderliggende causale mechanismen zijn hierbij niet bekend. Om de kans op het ontwikkelen van astma te voorspellen zijn verschillende predictiemodellen ontwikkeld, zoals de API (Asthma Predictive Index) en de PIAMA (Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy). Studies die het risico op astma onderzoeken in geval van een EVW of MTW fenotype op de peuterleeftijd zijn erg schaars. Er is nog niet eerder gebruik gemaakt van prospectief gerapporteerde symptomen door middel van wekelijks door ouders ingevulde dagboeken. In de originele studie hebben we geëvalueerd of het door de arts vastgestelde klinische fenotype (EVW of MTW) overeenkomt met het fenotype gebaseerd op door ouders wekelijks gerapporteerde symptomen en of dit fenotype stabiel is gedurende de studieperiode. Ook hebben we het voorkomen en verwekkers van bovenste luchtweginfecties onderzocht. Hieruit bleek dat het fenotype dat de kinderarts denkt vast te kunnen stellen op basis van anamnese slecht correleert met het fenotype gebaseerd op prospectief gerapporteerde symptomen. Tevens bleek het fenotype vaak niet stabiel in de tijd binnen de patiënt. In een follow-up studie willen we nu het initiële fenotype inclusief atopische markers en de verwekkers van doorgemaakte virale bovenste luchtweginfecties vergelijken met het al dan niet voorkomen van astma op de leeftijd van 6-8 jaar. Het doel is inzicht verkrijgen in prognostische markers voor persisteren van wheezing en ontwikkeling van astma. Secundaire uitkomstmaten zijn de voorspellende waarde van doorgemaakte virale bovenste luchtweginfecties op de peuterleeftijd in de ontwikkeling van astma, de sensitiviteit en specificiteit van de API en PIAMA score in ons cohort, en verschillen in het microbiom tussen kinderen die wel en die geen astma ontwikkelen.

1. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(10):1253-8.
2. Loughheed MD, Garvey N, Chapman KR, Cicutto L, Dales R, Day AG, et al. The Ontario Asthma Regional Variation Study: emergency department visit rates and the relation to hospitalization rates. *Chest*. 2006;129(4):909-17.
3. Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9928):1593-604.
4. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool

- children: an evidence-based approach. *The European respiratory journal*. 2008;32(4):1096-110.
5. Ducharme FM, Morin J, Davis GM, Gingras J, Noya FJ. High physician adherence to phenotype-specific asthma guidelines, but large variability in phenotype assessment in children. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(9):1561-70.
  6. Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, Sly PD, Le Souef PN, Brand PL. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr*. 2010;99(1):56-60.
  7. van Wonderen KE, Geskus RB, van Aalderen WM, Mohrs J, Bindels PJ, van der Mark LB, et al. Stability and predictiveness of multiple trigger and episodic viral wheeze in preschoolers. 2016;46(6):837-47.
  8. Spycher BD, Cochrane C, Granell R, Sterne JAC, Silverman M, Pedersen E, et al. Temporal stability of multitrigger and episodic viral wheeze in early childhood. *The European respiratory journal*. 2017;50(5).
  9. Brand PL, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *The European respiratory journal*. 2014;43(4):1172-7.
  10. Caudri D, Wijga A, CM AS, Hoekstra M, Postma DS, Koppelman GH, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;124(5):903-10.e1-7.
  11. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(4 Pt 1):1403-6.
  12. Kappelle L, Brand PL. Severe episodic viral wheeze in preschool children: High risk of asthma at age 5-10 years. *European journal of pediatrics*. 2012;171(6):947-54.
  13. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010;65(12):1045-52.
  14. Rubner FJ, Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE, et al. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017;139(2):501-7.
  15. Teo SM, Mok D, Pham K, Kusel M, Serralha M, Troy N, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell host & microbe*. 2015;17(5):704-15.
  16. Unger SA, Bogaert D. The respiratory microbiome and respiratory infections. *The Journal of infection*. 2017;74 Suppl 1:S84-s8.
  17. Chang AB, Clark R, Acworth JP, Petsky HL, Sloots TP. The impact of viral respiratory infection on the severity and recovery from an asthma exacerbation. *The Pediatric infectious disease journal*. 2009;28(4):290-4.
  18. Huijskens EG, Rossen JW, Kluytmans JA, van der Zanden AG, Koopmans M. Evaluation of yield of currently available diagnostics by sample type to optimize detection of respiratory pathogens in patients with a community-acquired pneumonia. *Influenza and other respiratory viruses*. 2014;8(2):243-9.

## Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om de voorspellende waarde van de fenotypen EVW en MTW (gebaseerd op prospectief gerapporteerde symptomen van piepen, dyspnoe, hoesten en symptomen van virale bovenste luchtweginfecties) op de peuterleeftijd in de ontwikkeling van astma te evalueren. Onze hypothese is dat kinderen met een stabiel MTW fenotype een verhoogd risico hebben op de diagnose astma op de leeftijd van 6-9 jaar vergeleken met kinderen met een EVW fenotype. We verwachten daarnaast dat kinderen die een rhinovirus of RSV infectie hebben doorgemaakt een verhoogd risico hebben op astma.

Tenslotte willen we verschillen evalueren in het microbiom op de peuterleeftijd tussen kinderen die wel en geen astma ontwikkelen, en de sensitiviteit en specificiteit van de 'Asthma Predictive Index (API)' en de 'Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy risk score (PIAMA)' in ons cohort onderzoeken,.

## Onderzoeksopzet

In de voorgaande studie werden respiratoire symptomen en symptomen van virale bovenste luchtweginfecties wekelijks door ouders gerapporteerd in een elektronisch dagboek gedurende 12 maanden. Iedere 3 maanden werd een dagboek-gebaseerd fenotype vastgesteld. Het voorkomen van virale bovenste luchtweginfecties werd daarnaast geëvalueerd door PCR tests op neuswatten, verzameld tijdens klachten van virale bovenste luchtweginfectie, alleen respiratoire klachten of in afwezigheid van klachten. PCR werd gebruikt om rhinovirus, respiratoir syncytieel virus (RSV), humaan metapneumovirus (HMPV), influenzavirus A en B, parainfluenzavirus en Mycoplasma pneumoniae te detecteren.

Symptoompatronen werden geclassificeerd als EVW als respiratoire episodes alleen voorkwamen in combinatie met virale episodes, en als MTW als respiratoire episodes ook optraden buiten virale episodes. Een derde categorie werd gebruikt voor periodes van 3 maanden waarin geen respiratoire episodes voorkwamen. Elke 3 maanden vond een klinische beoordeling van het fenotype door de behandelend kinderarts plaats. De behandelend arts was geblindeerd voor de inhoud van de elektronische dagboeken. Dit klinisch bepaalde fenotype werd vergeleken met het dagboek-gebaseerde fenotype voor iedere periode van 3 maanden.

Voor ieder kind dat geïnccludeerd was in de voorgaande studie en van wie de ouders opnieuw consent geven zal nu een follow-up bezoek worden gepland. Tijdens dit bezoek zal een longfunctietest (FEV1, FVC, FEF75, FeNO) worden verricht en bloed worden afgenomen voor bepaling van eosinofilie, totaal IgE en RAST inhalatie allergenen. De gestandaardiseerde ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) vragenlijst zal worden afgenomen. Tenslotte zal worden gevraagd naar medicatiegebruik, ziekenhuisopnames, aantal prednisonkuren, aantal wheezing episodes, wheezing in relatie tot virale

infecties, andere triggers en symptoomvrije intervals.

Het initiële fenotype op de peuterleeftijd en de doorgemaakte virale bovenstel luchtweginfecties zullen worden vergeleken met de uitslagen van de longfunctie en laboratoriumtesten en met de antwoorden van de vragenlijst.

### **Inschatting van belasting en risico**

De belasting voor deelnemers aan deze follow-up studie is minimaal. Ouders en kinderen hoeven slechts eenmaal de poli te bezoeken. De longfunctietest, het afnemen van de keelwat en de venapunctie kunnen tot kortdurend discomfort leiden maar leveren geen relevante gezondheidsrisico's op.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Amphia Ziekenhuis

Langendijk 75 Langendijk 75  
Breda 4819 EV  
NL

### **Wetenschappelijk**

Amphia Ziekenhuis

Langendijk 75 Langendijk 75  
Breda 4819 EV  
NL

## **Locaties**

### **Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd**

Netherlands

## **Deelname eisen**

### **Leeftijd**

6 - Piepen bij peuters: de voorspellende waarde van episodisch (viraal getriggerte) ... 15-06-2025

Kinderen (2-11 jaar)

## **Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)**

De studie populatie bestaat uit 6- tot 9-jarige kinderen die bekend waren met recidiverend piepen op de leeftijd van 1 tot 4 jaar en geïnccludeerd waren in de voorgaande (WHEEP)studie. Recidiverend piepen was gedefinieerd als een minimum van 3 gerapporteerde episodes in het jaar voor inclusie, waarvan minstens 1 episode bevestigd moest zijn door een kinderarts. Kinderen werden gerekruteerd uit 10 verschillende perifere en academische ziekenhuizen in Nederland. Tijdens de 1-jarige (WHEEP)studie periode werden de verschillende patronen van piepen op basis van dagboek gegevens vergeleken met het fenotype zoals beoordeeld door de kinderarts.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Geen nieuwe exclusiecriteria. Alle kinderen die participeerden in de vorige studie kunnen geïnccludeerd worden. Evenals in de vorige studie is ook het niet beheersen van de Nederlandse taal door de ouders van de kinderen een exclusie criterium.

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

### **Deelname**

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 07-08-2019

Aantal proefpersonen: 171

Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-04-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

### In overige registers

| Register | ID             |
|----------|----------------|
| CCMO     | NL64758.100.18 |