

# Samenvatting proefschrift

## Voorspellen van Beroepsgebonden Longziekten

*Eva Suartha<sup>1</sup>*

Voorspellend onderzoek wordt al langer wordt toegepast bij het ondersteunen van beslissingen in de klinische geneeskunde maar is nieuw op het terrein van beroepsziekten. In predictieonderzoek worden modellen ontwikkeld om de individuele kans op de aanwezigheid van een ziekte of uitkomst (diagnostiek) of het optreden ervan in de toekomst (prognostiek) te voorspellen. Deze modellen worden gebruikt voor de ondersteuning van klinische beslissingen en om individuen in te delen in risicogroepen voor verschillende ziekten. Predictiemodellen maken het mogelijk om op een objectieve en gestandaardiseerde wijze de individuele kans op het hebben of ontwikkelen van een ziekte te bepalen zonder uitgebreide (invasieve) en dure testen te moeten uitvoeren. Dit proefschrift beschrijft de ontwikkeling, validatie en toepassingen van predictiemodellen voor beroepsgebonden longziekten.

Alle modellen, zoals in dit proefschrift beschreven, zijn ontwikkeld met behulp van multivariate logistische regressie met terugwaartse selectie. De overeenkomst tussen de waargenomen en de voorspelde prevalenties van de ziekte (calibratie) wordt geëvalueerd. De discriminatie van het model wordt bepaald door de oppervlakte onder de Receiver Operating Characteristic (ROC) curve te berekenen. De interne validatie van het model wordt bepaald door middel van de "bootstrap" methode om te corrigeren voor "overfitting" van het model. De regressie coëfficiënten van de predictoren (voorspellende variabelen) van het model zijn vervolgens gecorrigeerd om te voorkomen dat het model te optimistische voorspellingen zou doen bij nieuwe werknemers. Tot slot, om de klinische toepassing te vereenvoudigen, zijn alle modellen omgezet in eenvoudig bruikbare score regels.

In **hoofdstuk 2.1** wordt beschreven hoe een diagnostisch vragenlijstmodel is ontwikkeld en gevalideerd om sensibilisatie voor tarweallergenen te voorspellen. Het model omvat zes predictoren: type bakkerij, oog en neusklachten gedurende de laatste 12 maanden, astma klachten in de laatste 12 maanden, kortademigheid en piepen, klachten van de bovenste en onderste luchtwegen gedurende het werk. Het model toonde goede discriminatie (ROC oppervlak 0,76) en interne validatie (de correctiefactor was 0,89 en het gecorrigeerde ROC oppervlak was 0,75). Externe validatie toonde een redelijke discriminatie (ROC oppervlak 0,69), maar een slechte calibratie. Correctie van de

intercept verbeterde de calibratie van het model. In de vorm van een eenvoudige score-kaart geeft het de mogelijkheid om handmatig de individuele kans op sensibilisatie voor tarwe allergenen te berekenen. Ons onderzoek ondersteunt de opvatting dat een eenvoudige vragenlijst betrouwbaar de aanwezigheid van tarwe sensibilisatie kan voorspellen en kan worden ingezet bij alle bakkers blootgesteld aan tarwemeel.

In **hoofdstuk 2.2** wordt de ontwikkeling van een algemeen diagnostisch model voor de sensibilisatie voor allergenen met een hoog moleculegewicht beschreven door gebruik te maken van eenvoudige vragenlijstonderdelen en routine laboratorium testen. Het model werd ontwikkeld met samengevoegde data van Nederlandse proefdierwerkers en bakkers. Het model bevatte de volgende predictoren: aantal werkuren per week, werkgerelateerde respiratoire klachten, totaal IgE en IgE voor algemene allergenen. We vonden significante interactie tussen het type werk en de andere predictoren. Dit resulteerde in verschillende scores voor proefdierwerkers en bakkers. De discriminatie van het model was voor proefdierwerkers 0,80 en voor bakkers 0,70. De interne validatie van het model was goed (de voor optimisme gecorrigeerde ROC oppervlak was 0,76 bij een correctiefactor van 0,95). Externe validatie in Britse proefdierwerknemers toonde dat het model voldoende discrimineerde en kalibreerde voor hoog en laag sensibilisatierisico (ROC oppervlak 0,76). In deze study is aangetoond dat het mogelijk is een algemeen model voor het voorspellen van sensibilisatie tegen beroepsgebonden allergenen met een hoog moleculegewicht te ontwikkelen. Echter de weging van de predictoren verschilt tussen de verschillende arbeidsomgevingen.

**Hoofdstuk 2.3** beschrijft een diagnostisch model om de kans op pneumoconiose te voorspellen. Pneumoconiose is hierbij gedefinieerd als afwijkingen op de X-thorax overeenkomstig ILO categorie  $\geq 1/1$ . Het model is ontwikkeld uit een cross-sectionele studie onder 1291 Nederlandse bouwvakkers en natuursteenwerkers met mogelijk hoge kwartsblootstelling. Leeftijd ouder dan 40 jaar, actief roken, hoge blootstelling, meer dan 15 jaar werkzaam in de bouwnijverheid, zich "ongezond voelen" en de FEV1 (gestandaardiseerd residu  $\geq -1.0$ ) zijn de onafhankelijke predictoren in het model. Het voorspellend vermogen (calibratie en discriminatie) van het model was goed (ROC

<sup>1</sup> Promotie instituut: IRAS, Universiteit Utrecht; promotiedatum 6 juni 2008

oppervlak 0,81). Na correctie voor optimisme was het ROC oppervlak 0,76. Doel van het model was om betrouwbaar werknemers met een geringe kans op pneumoconiose te detecteren. Door een afkappunt met een hoog negatief voorspellende waarde te kiezen kan de bedrijfsarts deze grote groep werknemers een onnodig röntgenonderzoek van de thorax besparen. Daardoor kan dit model de efficiency van het opsporen van pneumoconiose verbeteren, zelfs in een populatie met een lage prevalentie.

In **hoofdstuk 3** zijn vragenlijstgegevens, huidpriktesten (HPT) voor algemene allergenen en bronchiale hyperreactiviteit (BHR) voor methacholine gebruikt om bij leerling proefdierwerkers, na 32 maanden, een predictie model te ontwikkelen voor het voorspellen van werkgerelateerde sensibilisatie en luchtwegklachten. Er zijn 4 modellen ontwikkeld voor elk eindpunt: vragenlijst (1), vragenlijst en HPT (2), vragenlijst en BR-test (3) en vragenlijst, SPT en BR-test (4). Het uiteindelijke model van werkgerelateerde sensibilisatie en luchtwegklachten bevatte: klachten die wezen op astma en allergieklachten reeds aanwezig bij aanstelling. De vragenlijstmodellen voor beide eindpunten vertoonden goede discriminatie (ROC oppervlak respectievelijk 0,73 en 0,78) en goede calibratie. Het toevoegen van HPT en/of BHR test resultaten verhoogde de specificiteit van het vragenlijstmodel om sensibilisatie te voorspellen, maar niet voor arbeidsgerelateerde klachten. Om deze reden kon worden vastgesteld dat het vragenlijstmodel een goed instrument is om de kans op werkgerelateerde sensibilisatie en klachten te voorspellen. Toegevoegde testen verbeterden de specificiteit van het predictiemodel voor sensibilisatie tegen proefdier allergenen.

In **hoofdstuk 4** modificeren en valideren we een predictiemodel dat de sensibilisatie voor proefdier allergenen voorspelt. Het model is ontwikkeld in Nederlandse proefdierwerkers en is extern gevalideerd in Canadese leerling proefdierwerkers. Er zijn verschillende benaderingen gekozen om het model extern te valideren: (1) geen up-date; (2) up-date van de *intercept* van het model; (3) up-date van de *intercept* en alle regressiecoëfficiënten en (4) revisie van het model door alle bestaande voorspellers uit te sluiten en/of nieuwe voorspellers in te voegen. De derde en vierde methode werden uitgevoerd door middel van een zogenaamde *bootstrapping* procedure. We vonden dat, wanneer het model werd toegepast zonder up-date, de discriminatie van het model voldoende was (ROC oppervlak 0,74 terwijl het originele model een ROC oppervlak had van 0,76), maar dat de calibratie slecht was. De ge-up-date modellen vertoonden een goede calibratie en een redelijke discriminatie (ROC oppervlak tussen 0,73 en 0,75). Deze uitkomsten suggereren dat een geactualiseerd diagnostisch model geschikt is en kan worden toegepast met redelijke resultaten bij leerling proefdierwerker.

In **hoofdstuk 5** hebben we aangetoond dat de toepassing van een diagnostisch model voor de sensibilisatie voor tarwe- en/of  $\alpha$ -amylase-allergenen in een nationaal gezondheidsonderzoek naar allergische luchtwegaandoeningen onder werknemers in de bakkers- en meelverwerkende industrieën. Het diagnostische model met vier eenvoudige vragen werd omgezet in score regel en werd gebruikt om 5325 werknemers in drie categorieën in te delen: laag, gemiddeld en hoog risico. 18,5% van de werknemers had een hoog risico, zij zijn verwezen naar een gespecialiseerde polikliniek voor arbeidsgebonden long-aandoeningen. De 24,1 % van de werknemers, bij wie een gemiddeld risico werd vastgesteld, zijn verwezen naar hun bedrijfsarts voor nader onderzoek van hun klachten. De werknemers met een laag risico (57,4%) zijn niet verder verwezen, omdat geen aanvullend onderzoek noodzakelijk is. Klinisch onderzoek toonde aan dat de groep werknemers met het hoogste risicoprofiel tevens het hoogste percentage dokters bezoek, medicijn gebruik, verzuim, en werk verandering vanwege allergische klachten toonde. Het toepassen van de diagnostische regel liet eveneens zien dat door het opsporen van werknemers met een gemiddeld of hoog risicoprofiel de te verwachte voordelen van diagnose en behandeling kon worden verbeterd.

In de **discussie** wordt een aantal algemene zaken met betrekking tot modelontwikkeling en toepassing besproken. Voorspellers voor een predictiemodel kunnen worden verkregen via een vragenlijst, lichamenlijk onderzoek, laboratorium onderzoek, röntgenopnames, en andere aanvullende testen. Om zo dicht mogelijk bij het gebruikelijke diagnostische proces te blijven is het aantrekkelijk om te starten met een vragenlijst. Het toevoegen van andere testen aan het model zal sterk afhangen van de beschikbaarheid van middelen en context waarin het model wordt toegepast. Nadat is vastgesteld dat een model geschikt is en betrouwbare voorspellingen doet, is het van belang de afkappunten te bepalen om individuen te verdelen in de verschillende risicogroepen. In het algemeen leidt een hoger afkappunt tot een lager percentage werknemers in de hoogste risicogroep, een grotere specificiteit (minder vals positieven) met als nadeel een lagere sensitiviteit (meer vals negatieven). De keuze voor een bepaald afkappunt moet zijn gebaseerd op een evenwicht tussen de hoeveelheid gemiste waarnemingen en het verminderen van onnodige diagnostische testen. Een aantal andere overwegingen voor modeltoepassingen zijn eveneens in dit hoofdstuk beschreven, zoals mogelijk misbruik dat moet worden vermeden, als het omzetten van het regressiemodel in een gebruiksvriendelijk instrument.

Dit proefschrift toont aan dat het voorspellen van beroepsgebonden longziekten door middel van predictiemodellen mogelijk is. Het gebruik van voorspellers bevordert het besluitvormingsproces en vermindert hopelijk de

kosten. De toepasbaarheid van voorspellende modellen is niet volledig onderzocht maar een toename van het gebruik van predictiemodellen moet sterk worden bevorderd.

The link to the university online library where you could download the digital version of the thesis:

<http://igitur-archive.library.uu.nl/dissertations/2008-0606-200838/UUindex.html>