

Geboortecohortestudie betreffende milieu en gezondheid in Vlaanderen

Onderzoek van de haalbaarheid met de opmaak van een plan van aanpak en kostenanalyse van dergelijke werkwijze - november 2009 -

Opdracht van het departement Leefmilieu, Natuur en
Energie (dienst Milieu en Gezondheid) en het Vlaams
agentschap Zorg en Gezondheid (afdeling Toezicht
Volksgezondheid) - LNE/OL200800113/8068/M&G

Onderzoeksteam

Sandra Dom
Guido François
Sofie Van Roosbroeck
Jos Droste

Promotoren

Guy Brusselle
Margo Hagendorens
Kristel Van Steen
Marc van Sprundel
Joost Weyler

INHOUDSOPGAVE

Hoofdstuk I	Inleiding	3
Hoofdstuk II	Methodologie	4
Hoofdstuk III	Inventarisatie geboortecohorten en netwerken	7
Hoofdstuk IV	Bespreking van de voorgestelde varianten	13
Hoofdstuk V	Evaluatie van de cohortevarianten	41
Hoofdstuk VI	Toetsen van de bereidheid tot deelname	45
Hoofdstuk VII	Aandachtspunten en aanbevelingen	51
Samenvatting		54
Summary		57
Annex I	Resultaten van het literatuuronderzoek	60
Annex II	Geïnterviewde geboortecohortestudies en hun kenmerken	76

Hoofdstuk I Inleiding

Blootstellingen aan omgevingsfactoren tijdens de eerste levensstadia hebben potentieel langetermijneffecten op de gezondheid in het verdere leven. Dergelijke factoren oefenen hun werking uit tijdens of zelfs voor de foetale ontwikkeling, op het jonge kind en tijdens de latere levensjaren. Tal van aandoeningen die zich later manifesteren, kunnen op een of andere manier met vroege (en ook latere) blootstellingen worden geassocieerd. Voorbeelden zijn cardiovasculaire ziekten, verschillende types van kanker, en cognitieve achteruitgang. Geboortecohortestudies zijn een investering in het heden en in de toekomst. Dit principe vergt enige generositeit van de maatschappij en van de huidige generatie epidemiologen, want de opbrengst van dit type onderzoek is meestal niet op heel korte termijn duidelijk.

In de oproep voor deze haalbaarheidsstudie (LNE/OL200800113/8068/M&G) wordt gesteld dat op basis van een geboortecohortestudie de berekening van de graad van associatie tussen mogelijke oorzakelijke factoren en gezondheidsaandoeningen bij moeder en kind mogelijk wordt. Tot de doelstellingen van deze studie behoren het evalueren van de volgende alternatieven: (1) een geboortecohorte specifiek inzake astma en allergie (nieuwe cohorte of verder zetten van de PIPO-studie – ‘Prospective Project on the Influence of Perinatal Factors on the Occurrence of Asthma and Allergies’); (2) geboortecohorte inzake de meest relevante milieugebonden aandoeningen; (3) uitgebreide geboortecohorte waarbij de volledige ontwikkeling van het kind wordt opgevolgd, met ook aandacht voor andere ziekten dan milieugebonden aandoeningen. Wij hebben ervoor geopteerd om ook onder de alternatieven (2) en (3) de opties ‘nieuwe cohorte’ of ‘verderzetten (en eventueel uitbreiden) van de PIPO-studie’ in overweging te nemen.

De studie van meerdere ‘endpoints’ binnen eenzelfde populatie via cohortestudies heeft voor- en nadelen, maar levert hoe dan ook waardevolle informatie op voor de volksgezondheid en in termen van toekomstige richtlijnen, en dit tegen relatief beperkte additionele kosten. Er kan immers niet worden uitgesloten dat sommige blootstellingen terzelfder tijd het risico op een bepaalde aandoening verhogen en op een andere verlagen. Duidelijke nadelen van cohortestudies in het algemeen, dus ook geboortecohortestudies, zijn de lange duur en de hoge totale prijs. Het blijft echter een feit dat veel van wat bekend is over belangrijke aandoeningen afkomstig is van epidemiologische studies in het algemeen en van cohortestudies in het bijzonder. Geboortecohortestudies nemen hieronder dan nog eens een speciale plaats in.

In een eerste fase van de studie hebben we een grondige zoektocht uitgevoerd naar relevante, lopende Europese en niet-Europese geboortecohortestudies. Ter ondersteuning hiervan werd ook de wetenschappelijke literatuur op een selectieve manier onderzocht. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van een aantal belangrijke meetnetwerken. De resultaten van deze drie gedeelten worden gepresenteerd in *Hoofdstuk III*. De zes behandelde varianten (1A, 1B, 2A, 2B, 3A en 3B) worden behandeld in *Hoofdstuk IV* en geëvalueerd in *Hoofdstuk V*. De bereidheid tot verdere deelname van een aantal ouders van kinderen die ooit hebben deelgenomen aan de PIPO-geboortecohortestudie wordt getoetst via kwalitatief onderzoek en de resultaten hiervan worden voorgesteld in *Hoofdstuk VI*. Ten slotte worden belangrijke aandachtspunten en aanbevelingen geformuleerd in *Hoofdstuk VII*.

Hoofdstuk II Methodologie

II.1. Literatuuronderzoek

II.1.1. Doelstelling

Dit literatuuronderzoek dient ter aanvulling en ondersteuning van het internetonderzoek naar andere geboortecohortestudies (zie *sectie III.1.*).

II.1.2. Zoekstrategie

De reguliere wetenschappelijke literatuur werd op een niet-exhaustieve manier doorzocht naar informatie over bestaande geboortecohortestudies en achtergrondgegevens. De bronnen waren voornamelijk databanken zoals PubMed en ook het internet. De lijst van gehanteerde zoektermen wordt gegeven in *Hoofdstuk III*. Ze werden alleen of in combinatie toegepast. De details van de zoekstrategie worden beschreven in *sectie III.1.*

II.2. Inventarisatie geboortecohortestudies via internetsearch

II.2.1. Doelstelling en strategie

Om een beter overzicht te krijgen van de bestaande geboortecohorten in de wereld werd een voorbereidend onderzoek uitgevoerd. In Pubmed en Google werd gezocht met de zoektermen ‘birth cohort / geboortecohort*’, ‘environment* / milieu’.

II.2.2. Contact

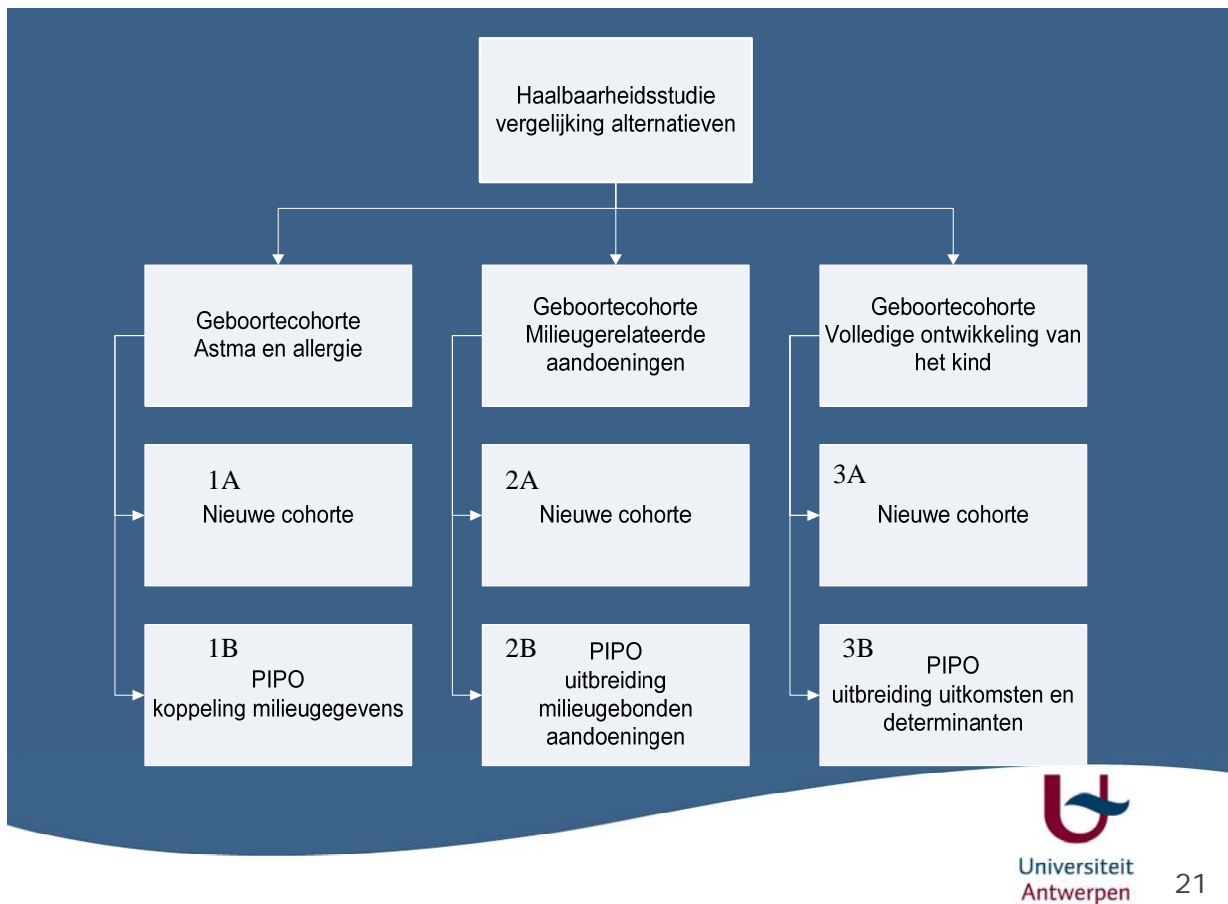
Er werd ook via e-mail contact opgenomen met de coördinatoren van de geïnventariseerde geboortecohorten om de kenmerken vermeld in *Annex II* (zie ook *sectie III.2.*) na te gaan.

II.3. Inventarisatie meetnetwerken

In België wordt de luchtkwaliteit opgevolgd door de Intergewestelijke Cel voor het Leefmilieu (een samenwerkingsverband tussen de Vlaamse Milieumaatschappij (VMM), Leefmilieu Brussel en ‘Portail environnement de Wallonie’). Aan de hand van de informatie die beschikbaar is op de website van de VMM (zoeken op luchtkwaliteit en meetnetten) werd een inventarisatie gemaakt van de verschillende meetnetten voor de luchtkwaliteit.

II.4. Varianten geboortecohortestudies

Een overzicht wordt gegeven van de verschillende aspecten waarmee rekening gehouden moet worden bij het opstarten van een geboortecohortestudie. Verder worden verschillende varianten van geboortecohortestudies beschreven en met elkaar vergeleken wat betreft verschillende aspecten die te maken hebben met haalbaarheid. De argumenten die gegeven worden vloeien voort uit een extensieve literatuurstudie, uit verscheidene discussies, zowel intern als met internationale experts, en uit onze eigen ervaring met dit type studies.



Figuur 1. Haalbaarheidsstudie: vergelijking van de alternatieven.

II.5. Kwalitatief onderzoek bereidheid tot deelname

II.5.1. Respondenten

De respondenten voor deze kwalitatieve studie kwamen uit de PIPO-populatie. De deelnemende gezinnen van het PIPO-project werden onderverdeeld in drie populaties. Gezinnen die hebben deelgenomen aan alle onderzoeken in het ziekenhuis (op 1, 4 en 8 jaar) en maximum drie ontbrekende vragenlijsten hebben worden gegroepeerd onder Populatie 1. Populatie 2 bestaat uit gezinnen met meer dan drie ontbrekende vragenlijsten en/of minstens één gemist onderzoek in het ziekenhuis. Populatie 3 bestaat uit de gezinnen die in de loop van de studie te kennen hebben gegeven dat ze niet verder wensten deel te nemen. Er werd gekozen om de moeder te interviewen omdat de beslissing tot participatie in de geboortecohorte meestal door haar genomen werd, aangezien de rekrutering via gynaecologen gebeurde.

II.5.2. Telefonische interviews

Alle interviews werden afgenomen door dezelfde interviewer. De gesprekken werden, na toestemming van de respondenten, opgenomen op band. Als leidraad voor de interviews werd er gebruik gemaakt van twee vragenprotocollen (zie *sectie VI.2.*), een voor Populaties 1 en 2, en een aangepaste verkorte versie voor Populatie 3.

II.5.3. Kwalitatieve data-analyse

De gesprekken werden achteraf herbeluisterd en geanalyseerd door twee personen (waaronder de interviewer zelf) die betrokken zijn in het PIPO-project. De gegevens werden georganiseerd en gecodeerd in verschillende categorieën door middel van de constant vergelijkende methode waarbij elk item vergeleken wordt met de rest van de data. Verder werden de data zo veel mogelijk in overlappende thema's onderverdeeld. De analyses werden voor elke populatie apart gedaan en de antwoorden van respondenten uit verschillende populaties werden met elkaar vergeleken.

Hoofdstuk III Inventarisatie geboortecohorten en netwerken

III.1. Resultaten literatuuronderzoek

III.1.1. Details zoekstrategie

De volgende zoektermen werden gebruikt, hier in alfabetische volgorde weergegeven:

adolescen*, age*, allerg*, antenatal, asthma*, attitude*, behav*, biomarker*, birth cohort*, birth cohort stud*, cancer*, child*, childbearing, childhood, chronic, cogniti*, deliver*, design, determin*, develop*, diet*, disabilit*, disease*, disorder*, environment*, epidemiolog*, expos*, genetic*, growth, health*, illness*, infant*, intell*, longitudinal, matern*, mental, mother*, motivat*, natal, national, neonate*, newborn*, observat*, outcome*, paediatr*, parent*, participat*, pediater*, perinatal, physical, population*, postnatal, pregnan*, prenatal, preschool, prospect*, psycholog*, respirat*, risk*, risk factor*, sex*, symptom*, women.

Deze termen werden in wisselende combinaties gebruikt voor een onderzoek op basis van PubMed en van internetbronnen in het algemeen. De meeste bronnen zijn in het Engels opgesteld; enkele zijn in het Nederlands. Vele zijn vrij te raadplegen.

III.1.2. Resultaten

De zoektocht in de literatuur leverde de referenties op die weergegeven zijn in *Annex I*.

III.2. Inventarisatie geboortecohortestudies via internetsearch

III.2.1. Overzicht studies

Bij het inventariseren van de verschillende geboortecohorten werden de volgende kenmerken van de geboortecohortestudie gedocumenteerd: de naam van de geboortecohorte, de plaats van de rekrutering, de periode van rekrutering, de leeftijd van toetreding tot de cohorte, de opvolgtijd, het aantal deelnemers, de bestudeerde uitkomsten en blootstellingen, de genomen biologische stalen, contactgegevens en referenties naar de studie. Een overzicht van de geïnventariseerde geboortecohortestudies wordt gegeven in *Annex II*.

III.2.2. Contact

De respons op onze e-mails naar de coördinatoren van de geïnventariseerde geboortecohorten was zeer laag. Over 43 geboortecohorten werd voldoende informatie (ten minste de naam, de plaats, periode van rekrutering, aantal deelnemers en de uitkomsten) gevonden. De belangrijkste kenmerken van deze geboortecohorten worden samengevat in *Annex II*.



Figuur 2. Europese geboortecohortestudies.

III.2.3. Bespreking

Deze bespreking slaat op *secties III.1.* (reguliere literatuur) en *III.2.* (inventarisering) Het grootste aantal geboortecohorten in onze inventaris is te vinden in het Verenigd Koninkrijk ($n = 10$) en in de Scandinavische landen ($n = 10$), gevolgd door Nederland, Duitsland en Frankrijk, met ieder vier geboortecohorten. De langstlopende geboortecohorte is de ‘1946 National Birth Cohort’ in het Verenigd Koninkrijk, die reeds 63 jaar opgevolgd wordt. De meeste geboortecohorten werden opgericht in de jaren 1990. Enkele geboortecohortestudies zitten momenteel nog in de startfase.

Meestal worden de participanten reeds *in utero* of bij de geboorte gerekruteerd, maar in zeldzame gevallen gebeurt de rekrutering ook preconceptioneel. De opvolgtijd varieert van 5 jaar tot levenslang en hangt vaak ook van financiering af. De populatiegrootte is ook zeer variabel en gaat van 158 tot 247.831 kinderen. De uitgebreidheid van het aantal bestudeerde uitkomsten en blootstellingen is ook verschillend. Sommige studies bestuderen een hele waaier van uitkomsten en blootstellingen en andere spitsen zich toe op één type uitkomst en blootstelling. Het gros van de geboortecohortestudies beschikt ook over biologische stalen van de kinderen en de ouders. Wederom zijn er studies met een heel gamma biologische stalen en studies met maar één soort biologisch staal. De algemene conclusie uit *secties III.1.* en *III.2.* is dus dat er in de literatuur heel wat geboortecohorten te vinden zijn, met zeer uiteenlopende kenmerken.

III.3. Inventarisatie Vlaamse meetnetwerken luchtkwaliteit

III.3.1. Meetstations

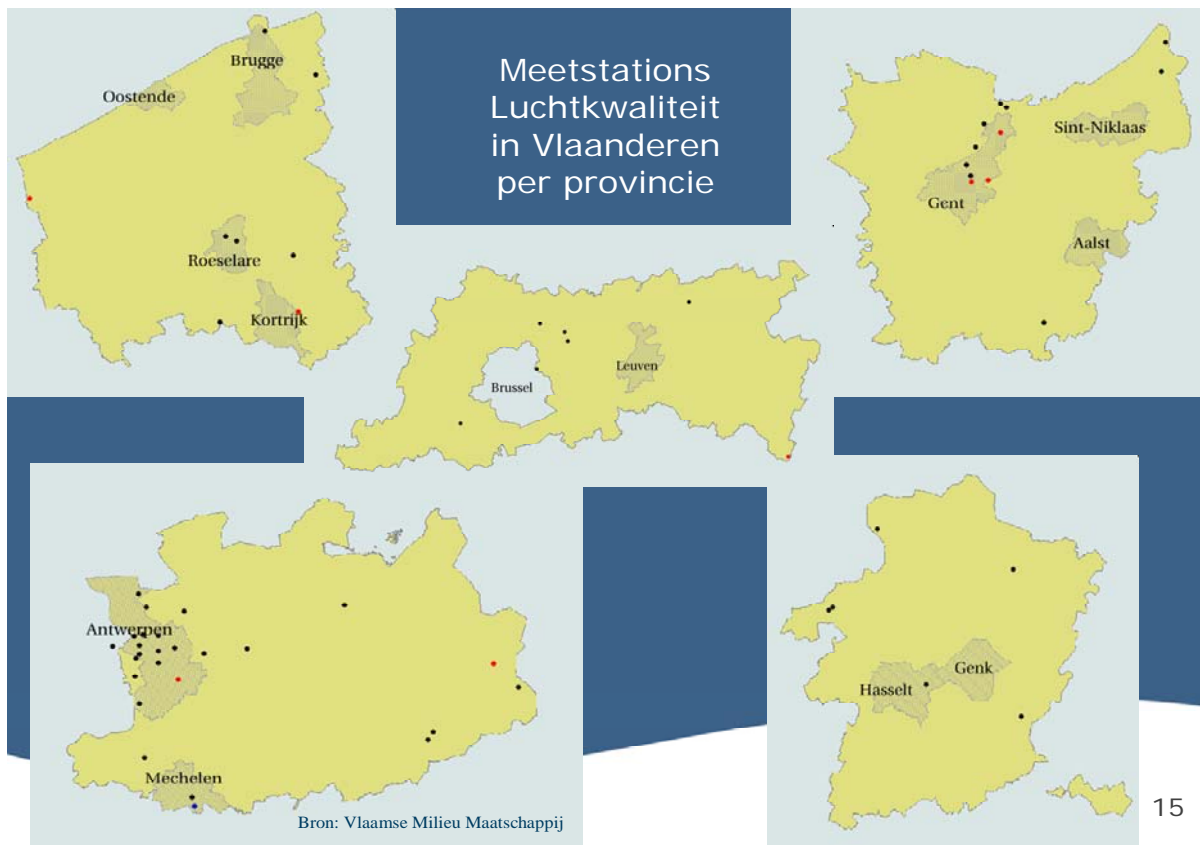
Opvallend is dat de meeste meetstations geconcentreerd zijn in en rond de steden. Voor veel regio's zijn er dus geen luchtkwaliteitwaarden beschikbaar. In de gebieden waar wel meetpunten staan opgesteld, zijn de aantallen zodanig laag, dat het meetnetwerk veel te grofmazig is om individuele blootstellingsmetingen uit af te leiden. In een stad als Antwerpen bijvoorbeeld zouden alle deelnemers van een cohorte dezelfde blootstelling toegewezen krijgen. Meetstations zijn zeer geschikt voor het meten van luchtblootstellingen voor een regio als geheel, maar zijn niet geschikt voor het meten van individuele blootstellingen. Met de pas opgestarte ESCAPE-studie, waarbij Antwerpen een van de studieregio's is, wordt een poging gedaan om via op Geografische Informatie Systemen (GIS) gebaseerde computermodellen milieumetingen aan individuele adressen te koppelen. De meeste individuen brengen echter – meestal: werk, school, crèche, onthaalmoeder, ... – een groot deel van hun tijd door buiten hun woonplaats.

III.3.2. Overzicht meetnetwerken

Meetnet	Gemeten stoffen	Monsterneming en analyse	Locaties
Telemetrisch meetnet	ozon (O ₃) (smog) SO ₂ , NO _x , CO. PM10, PM2.5 BTEX*	Automatische analyse SO ₂ , NO ₂ , O ₃ en PM10. Vormen samen luchtkwaliteitsindex.	60 locaties, verspreid over heel Vlaanderen, met zwaartepunt in agglomeraties Antwerpen en Gent. NB: niet alle stoffen op alle locaties gemeten.
Meetnet zware metalen	Lood, arseen, zink, koper, antimoon, cadmium, nikkel.	1. Zwevend stof. 2. Neerdalend stof (depositie).	1. 11 locaties in Vlaanderen. 2. 8 locaties vooral rondom non-ferro metaalindustrie. Koksijde (referentiegebied).
Meetnet dioxines	Dioxine (deposities) PCB126	2 x 1 maand per jaar: april-juni / november-december.	43 locaties, gelegen in stedelijke gebieden en rondom potentiële bronnen.
Meetnet organische verbindingen	50-tal vluchtige organische stoffen (VOS), nitro-PAK, 10 niet-vluchtige PAK's, pesticiden, herbiciden.	VOS en PAK's in lucht, pesticiden en herbiciden in regenwater.	8 locaties in industriezones, plaatsen met geurhinder. Aarschot (referentiegebied).
Meetnet verzuring	Natte verzurende depositie. Droge verzurende depositie.	NO _x , SO ₂ , NH ₃ (ammoniak)	10 locaties, in natuurgebieden
Meetnet specifieke studies	SO ₂ , NO _x , PM10, BTEX* fluorwaterstof zware metalen organische stoffen.	Meetstations. Meetwagen.	Gebieden met lokale, potentiële of acute luchtverontreiniging.

* Benzeen, toluen, ethylbenzeen, xyleen.

Overzicht locaties, zie: www.vmm.be/faq/faq-lucht/waar-meet-de-vmm-de-luchtkwaliteit



Figuur 3. Meetstations luchtkwaliteit in Vlaanderen per provincie.

III.3.3. Individuele blootstelling

In het kader van de schatting van individuele blootstelling is de validiteit van luchtkwaliteitindicatoren gemeten door de meetstations een verder te onderzoeken punt. In een geboortecohortestudie is het juist belangrijk een zo goed mogelijke schatting te krijgen van de verschillende individuele blootstellingen. Om de individuele blootstelling te meten, bestaan een aantal meer geschikte oplossingen. Eén mogelijkheid is een ‘personal sampler’ (waarmee verschillende types van blootstelling kunnen worden gemeten) die in een soort rugzak moet worden megedragen door een individu zoals onderzocht en beschreven in de proefschrift van Sofie Van Roosbroeck (zie literatuurlijst). Deze methode is nogal belastend voor de deelnemers en er kan ook maar tijdens een beperkte tijdsperiode gemeten worden.

III.3.4. Biomerkers

Het is ook mogelijk blootstellingen te meten door middel van biomerkers in biologische stalen. Deze zogenaamde biomonitoring is een interessant alternatief om de individuele blootstelling te meten. Een bijkomend voordeel is dat men tegelijkertijd met blootstellingsparameters biomerkers kan meten die een indicatie geven over ev. effecten van die blootstellingen. In de te onderzoeken geboortecohortevarianten zal worden uitgegaan van het opzetten van een biobank ten behoeve van een

programma voor humane biomonitoring. Hiervoor zal onderzocht moeten worden in hoeverre dit ingepast zou kunnen worden in het Vlaamse Humane Biomonitoringsprogramma (VHBP).

III.3.5. Overwegingen

In het overzicht van de meetnetwerken zijn we uitgegaan van de varianten 1A en 1B, waarbij alleen astma en allergieën worden bestudeerd. Hierbij zijn alleen het binnenmilieu en de buitenluchtkwaliteit relevant als schadelijke milieufactoren. Met betrekking tot de varianten 2A en 2B is er een ruimere definitie van milieu gehanteerd om de keuze van de andere aandoeningen (neurologische stoornissen en obesitas) te rechtvaardigen. Het spreekt vanzelf dat bijvoorbeeld bij obesitas uitgebreid aandacht zal worden gegeven aan de voeding. In het rapport wordt erop gewezen dat ten behoeve van het meten van diverse blootstellingen bij voorkeur gebruik moet worden gemaakt van humane biomonitoring.

Wat betreft de rol van de voeding met betrekking tot blootstelling aan pollutanten, zoals in verband met wat wordt geteeld en wat wordt gegeten (bijvoorbeeld via kweek in eigen tuin), pleiten we ervoor dat de dagboekmethode wordt gebruikt. De deelnemers schrijven op wat ze gegeten en gedronken hebben over een beperkt aantal dagen.

Hoofdstuk IV Bespreking van de voorgestelde varianten

IV.1. Inleiding – Geboortecohortestudie betreffende milieu en gezondheid: plan van aanpak en algemene basisprincipes

IV.1.1. Waarom een geboortecohortestudie betreffende milieu en gezondheid?

Het algemeen welzijn van een land hangt in grote mate af van de gezondheid van zijn bevolking. Om de gezondheid van de algemene bevolking te kunnen verbeteren, is het belangrijk om eerst te weten wat de belangrijkste gezondheidsproblemen zijn in het land en vervolgens de oorzaken van deze gezondheidsproblemen te kennen.

Hoewel de meeste aandoeningen vaak meer voorkomen in bepaalde families en dus genetisch bepaald zijn, kan hun voorkomen ook worden beïnvloed door milieufactoren en ook door levensstijlfactoren. Een bewijs daarvan is dat de prevalentie van heel wat aandoeningen zo snel verandert, dat dit onmogelijk verklaard kan worden door genetische wijzigingen in de populatie.

Milieu kan gedefinieerd worden als de omgeving van een individu of een gemeenschap. Dit omvat alle fysische, chemische en biologische agentia aanwezig in bodem, water, lucht en voeding en ook sociale en psychologische factoren die een impact kunnen hebben op de gezondheid of de ontwikkeling van een individu. Als we deze definitie beschouwen, is het duidelijk dat er maar weinig aandoeningen bestaan die enkel een genetische basis hebben en niet beïnvloed worden door het milieu.

Het uitvoeren van cross-sectionele studies is de aangewezen methode om na te gaan hoe vaak bepaalde aandoeningen en symptomen in een populatie voorkomen en hoe deze variëren binnen bepaalde bevolkingsgroepen (bijvoorbeeld mannen en vrouwen, in geografische regio's). Deze studies kunnen dus een goed beeld geven van de meest belangrijke gezondheidsproblemen in een bepaald gebied of in een bepaalde bevolkingsgroep. Het nadeel van cross-sectionele studies is echter dat ze niet toelaten causale verbanden te leggen. Longitudinale studies waarbij populaties gedurende een hele tijd worden opgevolgd zijn het beste geschikt voor het bestuderen van het natuurlijke verloop van een aandoening en om te bepalen welke antecedenten eventueel geschikt zijn voor preventieve maatregelen. Daarbij komt nog dat longitudinale studies ook de mogelijkheid verschaffen om op regelmatige tijdstippen biologische stalen te verzamelen die gebruikt kunnen worden voor het aanleggen van een biobank. Met de gegevens die voortvloeien uit een longitudinale studie kan bij het vaststellen van een aandoening een reconstructie worden gemaakt van de opeenvolging van gebeurtenissen of blootstellingen die de aandoening vooraf gingen. Deze mogelijkheid legt de basis voor een ontrafeling van het causale mechanisme van een aandoening.

Verschillende studies hebben aangetoond dat de timing van de blootstellingen aan milieufactoren een grote rol speelt in de ontwikkeling van aandoeningen. Zo zouden blootstellingen tijdens het vroege leven een grote impact kunnen hebben op de latere gezondheid van het volwassen individu. In

bepaalde kritieke periodes van de ontwikkeling zouden kinderen meer kwetsbaar en gevoelig zijn voor blootstellingen aan milieufactoren. Bij het bestuderen van de invloed van milieu op de gezondheid is dus het documenteren van de timing van de blootstellingen van groot belang. Het is ook wenselijk dat de opvolging van het individu zo vroeg mogelijk start zodat ook de meest kritieke periodes goed gedocumenteerd kunnen worden. We kunnen dus concluderen dat een geboortecohorte de meest geschikte studie is voor het bestuderen van associaties tussen milieufactoren en gezondheidsuitkomsten.

IV.1.2. Opstarten en plannen van een geboortecohortestudie

Vanaf het moment dat besloten wordt om een longitudinale geboortecohortestudie uit te voeren, moeten heel wat voorbereidende stappen worden ondernomen vooraleer de studie echt van start kan gaan. De voorbereidende stappen kunnen onderverdeeld worden in verschillende fasen: (1) de eerste voorbereidingen, met uitwerking van strategie van aanpak, (2) de ontwikkeling en uitwerking van het studieontwerp, (3) de test- en valideringsfase.

Tijdens een eerste fase moet de hoofdverantwoordelijke van de studie worden aangeduid. Deze moet een goede wetenschappelijke reputatie hebben, goede diplomatieke en managementvaardigheden hebben, de beleidsmakers en de media te woord kunnen staan, en liefst verbonden zijn aan een stabiel instituut zoals een universiteit of een andere onderzoeksinstelling, of eventueel de overheid. Een adviescomité, dat bestaat uit competente specialisten in verschillende relevante domeinen, kan de hoofdverantwoordelijke bijstaan bij het formuleren van de onderzoeksvragen. Tijdens een tweede fase kan het studieontwerp worden uitgewerkt. Het doel van deze fase is na te gaan welke methoden het best gebruikt kunnen worden voor dataverzameling en -verwerking. Hiervoor kan de bestaande literatuur worden geraadpleegd en kan ook contact worden opgenomen met de organisatoren van bestaande geboortecohortestudies met gelijkaardige onderzoeksvragen. In deze fase kunnen ook de eerste contacten worden gelegd voor een mogelijke toetreding tot een geboortecohorteconsortium. In de finale fase van de voorbereidingen moeten de gekozen methoden worden getest en gevalideerd en het studiepersoneel aangenomen.

Een geboortecohortestudie loopt over verschillende jaren en is tijdrovend, duur en zeer arbeidsintensief. Daarom is het zeer belangrijk om ervaren en gemotiveerd personeel te hebben dat liefst ook zo lang mogelijk aan de studie kan meewerken. Het personeelsbestand van een geboortecohortestudie is zeer uitgebreid en kan worden onderverdeeld in leidinggevend personeel (hoofdverantwoordelijk en adviescomité bestaande uit experts), wetenschappelijk personeel (junior en senior wetenschappers, statistici) en uitvoerend (administratief en technisch personeel (verpleegkundigen, longfunctietechnici, laboratoriumpersoneel, IT-medewerker). Het is belangrijk dat tijdens de voorbereidende fase het personeel een degelijke opleiding en training krijgt zodat het ook vertrouwd is met de standaardprocedures.

IV.1.3. Overwegingen

IV.1.3.1. Het rechtstreeks betrekken van de overheid bij een geboortecohortestudie kan duidelijke en specifieke voordelen opleveren. Het inschakelen van overheidspersoneel heeft om te beginnen een

directe impact op de begrote personeelskosten. Een goed voorbeeld van het functioneren van een overheidsinstelling binnen een dergelijke studie is de inbreng van het Antwerpse Provinciaal Instituut voor Hygiëne (PIH) in de PIPO-studie. Tussen de Universiteit Antwerpen en het PIH werden van bij de aanvang goede afspraken gemaakt, onder andere qua tijdsgebruik. Binnen de geplande geboortecohortestudie zou de Vlaamse overheid een belangrijke rol kunnen spelen in termen van coördinatie en opvolging. Dit is een tweede voordeel. Een derde voordelig punt is dat sommige types van informatie gemakkelijker verkregen worden via overheidskanalen of -departementen. En ten slotte kan, organisatorisch, een rol voor de overheid op de niveaus 'rekrutering' en 'verankering op langere termijn' als een belangrijk vierde voordeel worden beschouwd. De opgebouwde kennis en expertise blijft op die manier binnen de overheid aanwezig en blijft raadpleegbaar op langere termijn.

IV.1.3.2. Er zou een aparte (semi)overheidsorganisatie opgezet kunnen worden om de geboortecohortestudie te coördineren, zeker wanneer het de uitgebreide varianten 3A en 3B betreft. In geval dat een dergelijk uitgebreide studie wordt gepland, moet behoorlijk veel onderzoekspersoneel (zoals verpleegkundigen, laboranten, etc.) worden aangetrokken op een reeds (wat dit domein betreft) krappe arbeidsmarkt. Het is mogelijk dat dit personeel onttrokken wordt aan met name ziekenhuizen, hetgeen niet bevorderlijk is voor de reeds bestaande personeelstekorten aldaar.

IV.1.4. Studiepopulatie

IV.1.4.1. Rekruteringscriteria

Voor een geboortecohorte is het mogelijk verschillende rekruteringscriteria te hanteren. Deze criteria moeten overwogen worden aan de hand van de doelstellingen en de onderzoeksvragen van de studie.

Voorbeelden van rekruteringscriteria:

- *Woonplaats*

Het is niet nodig om een nationale of regionale steekproef te nemen. Een nationale steekproef is enkel nodig indien men wil bestuderen hoe verschillende blootstellingen, gedragingen en gezondheidsuitkomsten verschillen in verschillende regio's van een land. Om dit te bestuderen zou een cross-sectionele studie veel beter geschikt zijn. Het is goed mogelijk om binnen een locale steekproef voldoende variatie te verkrijgen, bijvoorbeeld via keuze urbaan vs. ruraal. De hoofdreden om een longitudinale studie uit te voeren is om te zoeken naar causale verbanden. Hiervoor is het belangrijk de drop-out zo laag mogelijk te houden. Het is gemakkelijker voor een goede follow-up te zorgen op lokaal niveau dan op nationaal niveau, wegens organisatorische redenen en wegens betere beheersbaarheid. Daarenboven heeft het organiseren van een geboortecohorte in een kleinere geografische regio praktische en financiële voordelen ten opzichte van een nationale steekproef. Men dient ook rekening te houden met mogelijk verhuizingen. Wonen in een bepaald gebied gedurende minstens vijf jaar kan bijvoorbeeld een rekruteringscriterium zijn. Anderzijds blijft het initiëren van samenwerking in het kader van nationale of internationale consortia in een vroeg stadium van de studie wel van groot belang.

- *Sociaaleconomische status*

Indien men de invloed wil bestuderen van de sociaaleconomische status is het wenselijk de populatie uit verschillende sociaaleconomische lagen van de bevolking te selecteren.

- *Familiale voorgeschiedenis van de aandoening*

Bij een geboortecohorte is het onmogelijk op voorhand te weten welke kinderen wel de bestudeerde aandoening gaan krijgen en welke niet. Als het om een aandoening gaat waarbij ook het genetische aspect een grote rol speelt, kan men ervoor zorgen dat er voldoende kinderen in de cohorte worden opgenomen die ook de aandoening zullen ontwikkelen door ouders te rekruteren met deze aandoening.

- *Tijdstip*

Omdat verschillende factoren *in utero* reeds gekoppeld werden aan de gezondheid van het kind in het latere leven, wordt er meestal voor gekozen om zwangere vrouwen te rekruteren en dit liefst zo vroeg mogelijk in de zwangerschap. Tot op heden is niet bewezen dat de periode voor de zwangerschap ook cruciaal is, behalve dan voor de preconceptionele inname van foliumzuur tegen neuralebuisdefecten. Praktisch gezien is rekrutering voor de zwangerschap zeer moeilijk. Het te rekruteren aantal vrouwen is zeer groot indien je een voldoende grote cohorte van zwangere vrouwen wilt krijgen binnen een redelijk tijdsframe. Dus zolang niet bewezen is dat de periode vlak voor de zwangerschap een belangrijke rol speelt, is de rekrutering van zwangere vrouwen het meest wenselijk.

- *Taalkennis*

Het spreekt voor zich dat de participanten moeten beschikken over een goede kennis van de taal waarin de vragenlijsten zijn opgesteld, zoniet moet hulp worden voorzien worden voor vertaling (cfr. 'Hot spot'-onderzoek in Genk-Zuid door het Steunpunt Milieu en Gezondheid).

- *Informed consent*

De participanten moeten bereid zijn om een document te ondertekenen waarin ze verklaren op de hoogte gebracht te zijn van de inhoud van de onderzoeken en bereid zijn om deel te nemen.

IV.1.4.2. Rekruteringswijze

De beste manier om de families te rekruteren is via grote gynaecologische praktijken in de nabijheid van de plaats waar de contacten met de families in de toekomst zullen plaatsvinden. Sommige onderzoeksgroepen rekruteren de leden van een geboortecohorte aan de hand van geboorteregisters. Een nadeel van deze methode is dat de kinderen pas worden geïncludeerd als ze reeds enkele maanden oud zijn. Een gevolg hiervan is dat er geen biologische stalen beschikbaar zijn van de prenatale periode en dat de gegevens van de prenatale periode retrospectief (via vragenlijsten) moeten worden verzameld, waardoor het risico op 'recall bias' groter wordt.

IV.1.4.3. Populatiegrootte

IV.1.4.3.1. Zoals uit de inventarisatie van de geboortecohorten (*Hoofdstuk III*) is gebleken, varieert het aantal deelnemers van enkele honderden tot enkele honderdduizenden. Biostatistici moeten bij het berekenen van de wenselijke populatiegrootte rekening houden met een jaarlijkse drop-out. Hoe langer

de opvolging duurt, hoe groter het aantal kinderen zal zijn dat geïncludeerd wordt. Verder hangt de populatiegrootte voornamelijk af van de onderzoeksvragen. Zowel de prevalentie van bestudeerde omgevingsfactoren als de prevalentie van de uitkomsten spelen hierbij een grote rol. Een manier om de nodige populatiegrootte te verkleinen, is het meten van omgevingsfactoren en uitkomsten op een continue schaal.

IV.1.4.3.2. De benodigde aantallen deelnemers zijn in de eerste plaats afhankelijk van de prevalentie van de te onderzoeken uitkomsten (aandoeningen). De prevalentie van met name allergieën is bij kinderen vrij groot, daarom is een aantal van 1000 kinderen voldoende. Dit komt ook overeen met het aantal deelnemers in de bestaande PIPO-cohorte, die begonnen is met ruim 1100 kinderen.

In de variant 2A (nieuwe cohorte) is gekozen voor 2000 deelnemers in verband met de te verwachten lagere prevalentie van neurologische stoornissen. In variant 2B is echter gekozen voor 1000 en niet 2000 deelnemers, omdat het uitgangspunt de bestaande PIPO-cohorte is. Het toevoegen van 1000 nieuwe deelnemers zal zeer waarschijnlijk leiden tot diverse methodologische problemen. Bij toevoeging van een nieuwe groep met een overeenkomstige leeftijdsverdeling (bijvoorbeeld 9-11 jaar) zullen alle data over de periode vanaf de geboorte retrospectief verzameld moeten worden, waarbij de metingen op 1, 4 en 8 jaar uiteraard niet meer kunnen worden verkregen. Dit heeft tot gevolg dat vele data zullen ontbreken, terwijl de wel verzamelde data een verminderde betrouwbaarheid (o.a. wegens herinneringsbias) zullen hebben. Als wordt gekozen voor een toevoeging van 1000 nieuwe kinderen vanaf de zwangerschap, ontstaan er in feite twee cohorten met een leeftijdsverschil van ongeveer 10 jaar. Samenvoeging van de verzamelde data zal ook tot methodologische problemen leiden als gevolg van een ‘cohort-effect’.

In de varianten 3A en 3B is uitgegaan van het aantal deelnemers aan de ‘Generation R’-studie (Nederland), nl. 10.000 kinderen. Dit aantal is veel hoger vanwege de veel lagere prevalentie van enkele te onderzoeken aandoeningen.

IV.1.5. Aard van te verzamelen data

IV.1.5.1. Blootstellingen

Blootstellingen waarmee rekening gehouden moet worden bij een studie naar milieu en gezondheid zijn het binnenhuismilieu (bijvoorbeeld huisstofmijt, schimmels en vocht, schoonmaakmiddelen, vluchtige organische stoffen), het buitenhuismilieu (bijvoorbeeld fijn stof, ozon, zware metalen, dioxines en PCB's), medicatiegebruik (bijvoorbeeld antibiotica en paracetamol), vaccinatie, infecties, sociaaleconomische status, stress, voeding, tabaksrook en dieren.

IV.1.5.2. Uitkomsten

De bestudeerde uitkomsten van een geboortecohorte kunnen zowel symptomen, resultaten van testen, als klinische diagnoses zijn. Vooral bij zeer jonge kinderen is het vaak zeer moeilijk om een diagnose van astma of allergie te stellen. Daarom worden in epidemiologische studies vaak symptomen zoals piepen of een jeukende huiduitslag gebruikt als uitkomst. Een andere mogelijke uitkomst bestaat uit de

resultaten van gestandaardiseerde testen (bijvoorbeeld totaal en specifiek serum-IgE of longfunctietesten).

IV.1.6. Wijze van dataverzameling

Bij de dataverzameling is het belangrijk om gevalideerde instrumenten te gebruiken. Dit maakt de vergelijking met de resultaten van andere studies mogelijk. Er kunnen verschillende bronnen van data onderscheiden worden.

IV.1.6.1. Huisbezoeken

Huisbezoeken kunnen nuttig zijn om een idee te krijgen van de woonsituatie en het binnenhuismilieu. Tijdens huisbezoeken kunnen er stof- en luchtmonsters genomen worden van de ruimtes waar de zwangere vrouw en later het kind het meest vertoeft.

IV.1.6.2. Vragenlijsten

Vragenlijsten zijn nuttig voor het verwerven van informatie over verschillende blootstellingen. Ze kunnen via post, telefonisch of via internet worden ingevuld. Het voordeel van het gebruik van vragenlijsten is dat dit relatief goedkoop is en niet tijdrovend voor de onderzoekers, en dus nuttig voor het onderzoek van grote populaties. Een bijkomend voordeel is dat vragenlijsten ingevuld kunnen worden op het moment dat voor de deelnemende families het beste uitkomt. Het nadeel van vragenlijsten is dat de vragen zeer zorgvuldig geformuleerd moeten worden. Onzorgvuldig geformuleerde vragen kunnen aanleiding geven tot onduidelijkheid, waardoor interpretatie soms moeilijk kan zijn. Een ander nadeel van vragenlijsten is dat deze methode vrijblijvend is, waardoor de respons vaak laag is. Bij een lage respons bestaat het gevaar dat de resultaten vertekend worden omdat enkel zeer gemotiveerde mensen de vragenlijsten invullen. Om de respons te verhogen, kan een herinnering gestuurd worden naar de deelnemers van wie nog niets ontvangen werd.

De vragen over de kinderen kunnen gebaseerd worden op gevalideerde vragenlijsten. Bijvoorbeeld, in het geval van astma en allergieën, op de vragenlijsten van ISAAC ('International Study on Asthma and Allergy in Childhood') van ECRHS ('European Community Respiratory Health Survey').

IV.1.6.3. Dagboeken

Het bijhouden van dagboeken kan nuttig zijn voor het bestuderen van bijvoorbeeld voedingsgewoonten. Om gedetailleerde informatie te krijgen over het dieet, kunnen de deelnemers een dagboek bijhouden waarin zij alles opschrijven wat ze gegeten en gedronken hebben over een beperkt aantal dagen.

IV.1.6.4. Biologische stalen

Biologische stalen kunnen gebruikt worden om via biomerkers een objectieve meting uit te voeren van blootstellingen aan omgevingsfactoren zoals pollutanten, voedingsstoffen, infectieuze organismen en

medicatie- en druggebruik, maar ook van uitkomsten. Ten slotte kunnen ze nuttig zijn bij het valideren van meer subjectieve metingen zoals vragenlijsten. Omdat de wetenschappelijke wereld een zeer snel evoluerend domein is waarin voortdurend nieuwe hypothesen worden geformuleerd over mogelijke associaties tussen omgevingsfactoren en aandoeningen, kan het zeer nuttig zijn om biologische stalen te nemen en voor lange tijd te bewaren. Biologische stalen bieden immers de mogelijkheid om retrospectief analyses uit te voeren op gestockeerde historische stalen. Daarom is de aanleg van een biobank aangeraden.

IV.1.6.5. Medisch onderzoek

Voor een aantal kenmerken is het nodig om het kind zelf te onderzoeken om accurate gegevens te bekomen. Voorbeelden hiervan zijn: antropometrie, longfunctie, motorische ontwikkeling, zicht, gehoor, cognitieve functie, bloeddruk, enz. Deze onderzoeken kunnen zowel thuis als in een studiecentrum (bijvoorbeeld een universitair ziekenhuis) plaatsvinden. De voorkeur gaat echter uit naar een studiecentrum omdat daar de gecontroleerde omgeving (bijvoorbeeld: voldoende ruimte, constant klimaat, geen geluidshinder) aanwezig is die je bij de mensen thuis nooit zult hebben. Verder is het ook onmogelijk om bij de mensen thuis testen te doen waarvoor grote en zware apparatuur nodig is. Een centraal studiecentrum biedt ook het voordeel dat het studiepersoneel zich niet moet verplaatsen en dat er dus meer deelnemers gezien kunnen worden op een kortere tijd.

IV.1.7. Externe databronnen

IV.1.7.1. Naast de gegevens die in het kader van een geboortecohortestudie worden verzameld, bestaan er nog andere, externe gegevensbronnen. Zo kan het interessant zijn om de gegevens van Kind & Gezin en het Centrum voor Leerlingen Begeleiding (CLB) te koppelen aan data van een geboortecohortestudie. Andere bronnen van gezondheidsgegevens zijn patiëntendossiers bij huisartsen of in ziekenhuizen en registers. Het Rijksregister zou bijvoorbeeld gebruikt kunnen worden voor het opsporen van deelnemers die uit het oog werden verloren. Milieugegevens (zoals lucht-, bodem- en waterkwaliteit) verzameld door nationale of gewestelijke organisaties (bijvoorbeeld de Vlaamse Milieu Maatschappij) kunnen door middel van 'Geografische Informatie Systemen' - (GIS-) gebaseerde computermodellen gekoppeld worden aan adresgegevens van de participanten van een geboortecohortestudie.

IV.1.7.2. Verwerving en koppeling van gegevens uit externe databronnen is in principe gelijk voor alle onderzochte varianten. Dit aspect heeft geen rol gespeeld bij de beoordeling. Het kan nader worden uitgewerkt als concreet tot een geboortecohorte is besloten.

IV.1.8. Datamanagement

De verzamelde ruwe gegevens moeten eerst worden ingebracht in een computersysteem. Dit kan ofwel manueel gebeuren, ofwel via een geautomatiseerd systeem zoals een scanner. De gegevens moeten voor analyse worden gecodeerd. Dit houdt in dat de gegevens en antwoorden gecategoriseerd worden in een vorm die geschikt is voor statistische analyse. Om de vertaling van codes naar kenmerken te vergemakkelijken, dient een duidelijk codeboek gemaakt te worden. Er moet voor gezorgd worden dat

de data geanonimiseerd worden en dat elke deelnemer een uniek identificatienummer krijgt, wat het mogelijk maakt om alle over de tijd verzamelde gegevens van een individu aan elkaar te koppelen. Vervolgens moeten de data ‘gecleand’ worden om eventueel ingeslopen foutjes (contradictoire gegevens en zeer onwaarschijnlijke gegevens) te verbeteren. Het uiteindelijk ‘cleane’ databestand moet in een format staan dat gemakkelijk te gebruiken is voor statistische analyse (bijvoorbeeld een SPSS- of een SAS-bestand). Ten slotte dient er ook speciale aandacht te gaan naar de opslag van de gegevens. De gegevens kunnen best onder verschillende vormen (bijvoorbeeld papieren en digitale versie) opgeslagen worden, zodat de bewaring ervan in de toekomst gegarandeerd is.

IV.1.9. Evolutie van prevalentiecijfers

Staving van een eventuele recente toename van het aantal astmagevallen hier en elders vertegenwoordigt een belangrijk beleidsondersteunend argument. De meest recente prevalentiecijfers over Vlaanderen zijn afkomstig uit Vellinga *et al.* (2002), met gegevens afkomstig uit de ISAAC-I- en ISAAC-III-studies (‘International Study of Asthma and Allergies in Childhood’), waar de Universiteit Antwerpen deel van uitmaakte. Dit zijn wereldwijde cross-sectionele multicenterstudies onder kinderen van 6-7 jaar en jongeren van 13-14 jaar (<http://isaac.auckland.ac.nz>). Vergelijking tussen 1996 en 2002: astma 4,1% vs. 5,2%; hooikoorts 4,3% vs. 4,5%; eczeem 18,8% vs. 21,6%. Dit benadrukt meteen nog eens de noodzaak van het uitvoeren van de ECRHS-III-studie, de derde ronde van de ‘European Community Respiratory Health Study’ (www.ecrhs.org), waarbij de oorspronkelijke cohorte uit 1990-1991 zal worden opgevolgd en een nieuwe ‘population-based’ steekproef zal worden onderzocht. Deze studie gaat begin 2010 van start en zal nieuwe informatie verzamelen over de huidige prevalentie van astma bij volwassenen in de regio’s Antwerpen en Gent.

Voor de volledigheid moet hierbij nog worden opgemerkt dat de PIPO-onderzoekspopulatie geen representatieve steekproef is voor België, Vlaanderen of Antwerpen.

IV.1.10. Overwegingen in verband met een plan van aanpak

De ‘vorm’ en dus ook het plan van aanpak van een geboortecohortestudie is heel sterk afhankelijk van de specifieke onderzoeksvragen die je stelt. Bijvoorbeeld: bij de maximale varianten (zie verder) kan niet erg duidelijk worden geformuleerd wat de specifieke onderzoeksvragen zijn, aangezien men ‘alle mogelijke gezondheidseffecten’ wenst te onderzoeken.

In theorie zijn er tientallen varianten mogelijk, variërend al naar gelang de gewenste uitgebreidheid van de studie met betrekking tot studiethema’s, cohortegrootte, personeelsomvang, etc. Het zou ons daarom te ver voeren om een gedetailleerd plan van aanpak te maken als er nog geen duidelijkheid is over de te stellen onderzoeksvragen. Bovendien kunnen in de loop van een cohortestudie onderzoeksvragen toegevoegd, anders geformuleerd, of opgegeven worden.

IV.1.11. Achtergrondinformatie betreffende de kostenramingen

IV.1.11.1. In dit rapport is een globale schatting gemaakt van de kosten van de verschillende varianten. Deze schattingen geven daarbij een indicatie van wat iedere variant zou kunnen kosten,

relatief ten opzichte van de andere varianten. Een globale schatting is daarbij voldoende voor de vergelijking van diverse varianten, omdat het voor de evaluatiematrix volstaat om een rangorde (dus relatieve waardering) aan te brengen voor het criterium 'kosten'.

De schattingen van de varianten 1A en 1B zijn gebaseerd op de werkelijke kosten; zoals die zijn gemaakt in de eerste 8 jaar van de PIPO-studie. De schatting van variant 3 is gebaseerd op informatie afkomstig van de 'Generation R'-studie in Nederland. De schatting van de varianten 2A en 2B is een interpolatie van de kosten van de beide andere varianten, die daarbij, afhankelijk van het geval, als referentiepunten voor de onder- of bovengrens kunnen worden beschouwd.

IV.1.11.2. De kosten van varianten 1A, 2A en 3 bedragen respectievelijk 12,5, 32 en 63 miljoen euro. De kosten voor varianten 3 zijn dus het dubbele van 2A. Wij denken dat dit een realistische verhouding is. De kosten van variant 3 zijn gebaseerd op de globale kosten van de 'Generation R'-studie, zoals opgegeven door de projectleiding van deze studie. Deze kosten zijn vermeerderd met een bedrag voor de salarissen van de wetenschappelijk onderzoekers, welke niet in de jaarbegrotingen van 'Generation R' zijn opgenomen.

IV.1.11.3. Er zijn meerdere redenen om een globale schatting van de kosten te maken en geen gedetailleerde kostenopgave proberen te geven van de verschillende varianten. In de eerste plaats is het niet eenvoudig om informatie te verkrijgen over de kosten van de organisatie en van de afzonderlijke onderdelen van de uitvoering van een cohortstudie, zoals het construeren, verzenden en verwerken van vragenlijsten, het uitvoeren van onderzoeken, testen, opslaan van afgenomen stalen lichaamsmateriaal, etc. Ter illustratie van de moeilijkheden bij het verkrijgen van deze informatie: we hebben de contactpersonen van 43 cohortstudies aangeschreven met het verzoek om informatie over de kosten van hun studie; van deze 43 hebben er 5 een reactie gegeven, waarvan slechts 2 enigszins bruikbare informatie opleverden.

Wij zijn van mening dat een dergelijke gedetailleerde raming eigenlijk niet mogelijk is als niet duidelijk is welke onderzoeksthema's bestudeerd zullen gaan worden. Hierbij moet ook rekening worden gehouden met de beperkte tijdsduur die is verleend voor deze haalbaarheidsstudie, een tijdsduur die inmiddels al ruim is overgeschreden. Het zou daarom efficiënter zijn om een gedetailleerde raming op te stellen als onderdeel van een uitgebreid onderzoeksprotocol met betrekking tot die individuele variant die als mogelijk beste kandidaat uit de besluitvorming naar voren komt. Ook kunnen vraagtekens worden gezet bij de betrouwbaarheid van een schatting van de kosten, omdat geen rekening is gehouden met de toekomstige prijsontwikkeling. In de huidige economische situatie is het niet mogelijk om hiervoor te corrigeren, gezien de grote onzekerheid over de prijsontwikkeling (deflatie, hyperinflatie). De uitkomst hiervan zal een grote invloed hebben op de kosten van een longitudinale studie die zich uitstrekt over vele jaren. Bijvoorbeeld bij een inflatie van 10% per jaar zullen de kosten na 7 jaren verdubbeld zijn.

IV.2. Varianten 1A en 1B – (Nieuwe) geboortecohorte, specifiek betreffende milieu en astma en allergie

IV.2.1. Inleiding en achtergrond

Uit verschillende studies blijkt dat de frequentie van het voorkomen van astma en allergie in de westerse wereld de laatste jaren is toegenomen. Ook in België (Antwerpen) werd een toename van de prevalentie van ademhalingsklachten gevonden tussen 1991 en 1996. Vergelijking tussen 1996 en 2002: astma 4,1% vs. 5,2%; hooikoorts 4,3% vs. 4,5%; eczeem 18,8% vs. 21,6%; zie Vellinga *et al.* (2002). De gevonden stijgingen kunnen niet worden toegeschreven aan veranderingen in de genetische constitutie van de bevolking en ook niet aan artefacten zoals een verandering in de diagnosestelling. De meeste onderzoekers zijn het erover eens dat de toename vooral te wijten is aan veranderingen in het milieu waardoor jonge kinderen meer en meer in contact komen met allergenen (in onze streken vooral de huisstofmijt) en pollutanten.

Voor wat betreft de inwerking van deze allergenen en andere uitlokkende factoren tijdens de periode waarin het immuunstelsel zich ontwikkelt (de laatste maanden van de zwangerschap en de eerste levensmaanden), worden op het eerste gezicht paradoxale bevindingen gerapporteerd. Factoren die na de uitrijping van het immuunstelsel gerekend worden tot de risicofactoren zouden tijdens de uitrijping beschermend werken. De verklaring hiervoor zou zijn dat het ontbreken van dergelijke blootstelling het immuunstelsel doet uitrijpen in ‘allergische richting’. Teneinde deze paradoxale bevindingen te verklaren is de documentatie van blootstellingen en effecten op een longitudinale basis door middel van een geboortecohortestudie absoluut noodzakelijk.

IV.2.2. Studiepopulatie

IV.2.2.1. Variant 1A (nieuwe cohorte astma en allergie)

De studiepopulatie bestaat uit 1000 deelnemers, waarvan 500 deelnemers afkomstig zijn uit een urbane regio en 500 deelnemers uit een rurale regio, vanwege de te verwachten verschillen in blootstelling aan omgevingsfactoren. Bij rekrutering gedurende 4 jaar moeten 250 deelnemers per jaar worden geworven. De rekrutering zal plaatsvinden via gynaecologische en verloskundige praktijken, zo vroeg mogelijk in de zwangerschap. Bij voorkeur voor het begin van de 6^e maand, en liefst zo vroeg mogelijk (in verband met de start van het onderzoek).

IV.2.2.2. Variant 1B (voortzetting PIPO-cohorte)

Tussen juni 1997 en december 2001 werden moeders prenataal gerekruteerd door vier gynaecologen uit de regio Antwerpen. Ongeveer 55,5% van de benaderde vrouwen wilden participeren in het project, wat leidde tot een totale studiepopulatie van 1183 kinderen. Op dit moment (zomer 2009) bedraagt de studiepopulatie nog steeds 761 kinderen, wat neerkomt op een uitval van 36%. De kinderen werden geboren tussen de zomer van 1997 en de winter van 2001. Bij alle participanten van het PIPO- project zijn gegevens over het binnenhuismilieu verzameld door middel van de vragenlijsten maar ook door middel van stofmetingen van de matras van de moeder tijdens de

zwangerschap en de matras van het kind tijdens de eerste maanden. Verder werden er nagels (n = 787) en haartjes (n = 798) van de kinderen bewaard en werden ook bloedstalen ingevroren wat de mogelijkheid geeft tot het bepalen van biomerkers. Verder kunnen in de toekomst de adresgegevens van de deelnemers eventueel gekoppeld worden aan milieumetingen door middel van geografische informatiesystemen (cf. TRAPCA- en ESCAPE-project; TRAPCA: ‘Traffic Related Air Pollution on Childhood Asthma’; ESCAPE: ‘European Study of Cohorts for Air Pollution Effects’, www.escapeproject.eu). Hierdoor zou het mogelijk moeten zijn om associaties tussen gemodelleerde concentraties van luchtpolluenten van de woonplaats en gezondheidsuitkomsten te bestuderen.

IV.2.3. Follow-up

De duur van de follow-up zal minimaal 20 jaar (variant 1B: 12 jaar) moeten zijn vanwege:

- Ontwikkeling opvolgen tot na afsluiting van de puberteit; natuurlijke variatie.
- Natuurlijk beloop en uitkomst van astma en allergieën.
- Mogelijke effecten van de puberteit (invloed van hormonen?)

De follow-up kan worden onderverdeeld in een aantal onderzoeksfasen:

- Fase 0: zwangerschap en geboorte.
- Fase I: baby- en kleutertijd (0 t/m 4 jaar).
- Fase II: basisschooltijd (5 t/m 11 jaar).
- Fase III: middelbareschooltijd (12 t/m 16 jaar).
- Fase IV: jongvolwassenheid (17 t/m 20 jaar).

Aan de hand van deze onderzoeksfasen kunnen de uit te voeren onderzoeken en meetmomenten worden bepaald:

- Fase 0 (prenataal): 2x vragenlijsten; 1x huisbezoek, 1x bezoek onderzoekscentrum.
- Fase I (0-4 j): vragenlijsten elke 6 maanden; 2x bezoek onderzoekscentrum (1 en 4 j).
- Fase II (5-11 j): vragenlijsten elke 12 maanden; 1x bezoek onderzoekscentrum (8 j).
- Fase III (12-16 j): vragenlijsten elke 12 maanden; 2x bezoek onderzoekscentrum (12 en 16 j).
- Fase IV (17-20 j): vragenlijsten elke 12 maanden; 1x bezoek onderzoekscentrum (20 j).

NB: In variant 1B zal de onderzoekspopulatie zich bevinden midden in Fase II (na 8 jaar onderzoek). In fase I is de minimale gewenste frequentie van de vragenlijsten 6 maand. In fase 0 zijn dit 2x vragenlijsten, waarvan de ene afgenomen kan worden tijdens het huisbezoek.

IV.2.4. Mogelijke biologische stalen en diagnostische procedures

IV.2.4.1. Biologische stalen en diagnostische procedures bij de moeder

- Bloed*: bepaling van stresshormonen, reproductieve hormonen, immunoglobulines, infectieuze agentia, antioxidanten; genetische tests, pollutanten.
- Haar: bepaling van cotinine (en ev. kwik).
- Speeksel: bepaling van cortisol.
- Moedermelk: bepaling van de samenstelling, ev. ook pollutanten.
- Urine: cortisol, bacteriurie, cotinine.
- Vaginale swab: bepaling micro-organismen.
- Placenta: bepaling van antilichamen en cytokines.
- Antropometrie.

IV.2.4.2. Biologische stalen en diagnostische procedures bij het kind

- Navelstrengbloed: bepaling van antilichamen en cytokines, stresshormonen, reproductieve hormonen, vetzuren, antioxidanten, polychloorbifenyls (PCB's), gechloreerde pesticiden, dioxines, cadmium en lood.
- Bloed*: bepaling van IgE en genetische tests.
- Haar*: bepaling van cotinine.
- Speeksel: bepaling van cortisol.
- Meconium en feces: bepaling van cotinine en darmflora.
- Longfunctietesten: stikstofmonoxidebepaling in de uitgeademde lucht*, spirometrie*, FOT ('forced oscillation technique')*, reversibiliteitstest, metacholine provocatietest.
- Antropometrie*.

IV.2.4.3. Biologische stalen en diagnostische procedures bij de vader

- Bloed*: immunologische en genetische testen.
- Speeksel: bepaling van cortisol.
- Urine: bepaling van cotinine.
- Semen: bepaling van zaadkwaliteit.
- Antropometrie.

IV.2.4.4. Milieustalen

- Binnenhuislucht: bepaling van fijn stof, koolstofmonoxide, stikstofdioxide.
- Stof*: bepaling van allergenen en endotoxines.
- Drinkwater: bepaling van vluchtige organische stoffen.
- Buitenlucht: bepaling van fijn stof, ozon, stikstofoxiden, zwaveldioxide, pollen.

* Deze stalen en testen zijn reeds beschikbaar voor de PIPO-cohorte. In de PIPO-studie zijn nagels en haartjes afgenomen bij ongeveer 800 kinderen op de leeftijd van 6 tot 12 maanden.

IV.2.5. Studiethema's

Het doel van de gegevensverzameling is om in de volgende vraagstellingen inzicht te verkrijgen:

1. Welke zijn de determinanten voor het ontstaan van astma en andere atopische aandoeningen (rhinitis en atopisch eczeem) die inwerken tijdens de perinatale periode?
2. Wat is de invloed van milieugerelateerde blootstellingen tijdens de pre- en postnatale periode op het ontstaan van astma en allergische aandoeningen?
3. Welke determinanten (effectmodificatoren) bepalen de sterkte van de associatie tussen de blootstelling aan de frequent voorkomende allergenen (huisstofmijt, kattenepitheel,...) en het ontstaan van astma en andere atopische aandoeningen?
4. Kunnen genetische factoren weerhouden worden als mogelijke effectmodificatoren?
5. Hoe ontwikkelt de immunologische reactie op deze allergenen zich in de tijd en wat is de relatie hiervan met de klinische symptomen?
6. Zijn de determinanten voor het ontstaan van astma en andere atopische aandoeningen vermijdbaar?

IV.2.6. Benodigd personeel

- Managementteam, bestaande uit 1 manager.
- Wetenschappelijk onderzoekers: 1 junior en 1 senior onderzoeker.
- Dataverwerking: 1 informaticus, 1 statisticus, 1 datamanager.
- Dataverzameling en administratie: 4 onderzoeksmedewerkers (verpleegkundigen, doktersassistenten, laboranten, etc.).

IV.2.7. Kosten

De kostenraming voor beide varianten (1A en 1B) zijn gebaseerd op reeds bekende gegevens van de voorgaande jaren van het PIPO-project. De raming is daarom wat meer gespecificeerd.

IV.2.7.1. Kostenraming variant 1A: het opzetten, de rekrutering en de opvolging van een nieuwe geboortecohorte, gebaseerd op de opvolging van 1000 participanten gedurende 20 jaar.

	Prijs per kind (€)	Prijs per jaar (€)	Totaalprijs (€)
Personeelskosten*	10.695	534.735	10.694.700
Infrastructuur	59	2959	59180
Dataverzameling			
▪ Huisbezoeken	95	4761	95.225
▪ Vragenlijsten	57	2858	57.161
▪ Onderzoeken	695	34.742	694.847
Vergoedingen	76	3798	75.969
Opleidingen en congressen	23	1165	23.300
	€11.700 per kind voor 20 jaar opvolging, of €585 per kind per jaar	€585.018 per jaar	11.700.382 € in het totaal

*Geraamde loonkosten en financiële lasten op jaarbasis (2010). Inbegrepen: brutoloon, vakantiegeld, eindejaarstoelage, RSZ, verzekeringen. Niet inbegrepen: maaltijdcheques, mobiliteitskosten, groepsverzekeringen.

IV.2.7.2. Kostenraming variant 1B: gebaseerd op verdere opvolging van 1000 kinderen gedurende 12 jaar.

	Prijs per kind (€)	Prijs per jaar (€)	Totaalprijs (€)
Personeelskosten*	6402	533.510	6.402.120
Infrastructuur	32	2703	32.438
Dataverzameling			
▪ Vragenlijsten	25	2121	25.454
▪ Onderzoeken	256	21.328	255.940
Vergoedingen	54	2700	54.000
Opleidingen en congressen	77	3850	69.000
	€6785 per kind voor 12 jaar opvolging, of €565 per kind per jaar	€565.413 per jaar	6.784.952 € in het totaal

* Geraamde loonkosten en financiële lasten op jaarbasis (2010). Inbegrepen: brutoloon, vakantiegeld, eindejaarstoelage, RSZ, verzekeringen. Niet inbegrepen: maaltijdcheques, mobiliteitskosten, groepsverzekeringen

IV.2.7.3. Geschatte kosten samengevat

IV.2.7.3.1. Variant 1A

- Voorbereidingsfase: (1 jaar): €500.000.
- Uitvoeringsfase: gemiddeld €600.000 per jaar.

Totale kosten na 20 jaar follow up: €12.5 miljoen.

IV.2.7.3.2. Variant 1B

- Voorbereidingsfase: geen
- Uitvoeringsfase: gemiddeld €600.000 per jaar

Totale kosten na 12 jaar follow up: €7.2 miljoen.

IV.2.8. Overwegingen betreffende de kosten van varianten 1A en 1B

IV.2.8.1. Bij de kostenraming van variant 1A werden enkel de onderzoeken die in alternatief 1B werden opgenomen in rekening gebracht. Extra kosten verbonden aan een uitgebreidere humane biomonitoring (inclusief analysekosten) en opstarten van een biobank werden dus niet in rekening gebracht. Verder werd er voor de berekening van de personeelskosten geen rekening gehouden met ev. aan te stellen doctoraatstudenten.

IV.2.8.2. Het is zeer moeilijk om het kostenoverzicht en de eindbedragen van de varianten 1A en 1B in detail uit te splitsen. Dit voorbehoud slaat op verschillende aspecten. Om te beginnen worden, zoals reeds vermeld, de kosten van biomonitoring niet in rekening gebracht. We hebben niet kunnen achterhalen wat de kosten van biomonitoring zijn. Deze informatie zou eventueel verkregen kunnen worden via het project Vlaamse Humane Biomonitoringsprogramma. Vervolgens is het exact vastleggen van personeelskosten een moeilijke oefening. In het academisch milieu, en ook bijvoorbeeld in ons onderzoeksteam, hebben velen een werkweek die (veel) langer duurt dan wat in officiële termen wordt omschreven. Tegen die achtergrond is het dan niet vanzelfsprekend en zelfs min of meer controversieel om een precieze betekenis, ook in financiële termen, toe te kennen aan de uitdrukking ‘een personeelslid heeft x% van zijn of haar tijd aan de uitvoering van de studie besteed’. Deze moeilijk te bereiken eenduidigheid wordt bevestigd via contacten met organisatoren van andere studies. Ten slotte blijkt ook uit dergelijke contacten dat een goede vergelijking met analoge, externe gegevens bijna onhaalbaar is. Sommigen sluiten zelfs kosten voor bouwen of verbouwen in, maar het was niet doenbaar hier gedetailleerde informatie over te krijgen.

IV.2.9. Evaluatiecriteria

IV.2.9.1. Wetenschappelijke waarde

De wetenschappelijke waarde van beide varianten is beperkt (*Hoofdstuk V*) in vergelijking met een ‘allesomvattende’geboortecohorte, omdat slechts twee aandoeningen worden opgevolgd. Daar staat tegenover dat deze twee aandoeningen, astma en allergieën, bij kinderen en jongeren de meest voorkomende chronische aandoeningen zijn. Bovendien is de associatie met milieufactoren, met name luchtvervuiling, het meest evident en het best wetenschappelijk onderbouwd. Deze feiten hebben dus een gunstig effect op de wetenschappelijke waarde van deze cohorten. Voorwaarde hierbij is wel dat de geboortecohorte lang genoeg wordt opgevolgd.

IV.2.9.2. Beleidsvormende waarde

De beleidsvormende waarde van beide varianten is relatief hoog (*Hoofdstuk V*) vanwege de maatschappelijke relevantie van de onderzoeksthema's. De prevalentie van astma en allergieën is immers relatief hoog, waardoor de impact op de gezondheidszorg groot is. De invloed van schadelijke milieufactoren op de ernst en het beloop van deze aandoeningen is hierbij eveneens van belang

IV.2.9.3. Praktische uitvoerbaarheid

De praktische uitvoerbaarheid van variant 1A (nieuwe cohorte) is goed (*Hoofdstuk V*) vanwege de relatieve overzichtelijkheid van de studie: de omvang, zowel wat betreft cohortegrootte als onderzoeksthema's van de studie is vrij gering. Er moet geen grote logistieke organisatie worden opgebouwd. Er moeten, afhankelijk van de te kiezen onderzoeksregio('s) minimaal twee onderzoekscentra aangewezen c.q. opgezet worden. Voor de wetenschappelijke evaluatie en analyse van de verzamelde gegevens zijn slechts enkele wetenschappelijke onderzoekers nodig. Ook het benodigde personeel om de studie uit te voeren is relatief beperkt.

De uitvoerbaarheid van variant 1B (voortzetting PIPO-cohorte) is zeer goed (*Hoofdstuk V*), vanwege dezelfde redenen als gelden voor variant 1A. Daar komt bij dat het 'slechts' gaat om de voortzetting van een reeds 8 jaar lopende studie bij een reeds bestaande cohorte, waardoor de logistieke organisatie voor het grootste deel al aanwezig is.

IV.2.9.4. Kosten

De kosten voor een dergelijke studie (variant 1A) zijn 'laag' (*Hoofdstuk V*) vanwege de geringe omvang van de cohorte, waardoor de hoeveelheid benodigd personeel om de studie uit te voeren beperkt is. Dit heeft een gunstig effect op de personeelsuitgaven. De kosten van variant 1B zijn daarbij nog lager, vanwege de al voorhanden zijnde infrastructuur, maar bovenal vanwege de 8 jaar kortere follow up duur.

IV.2.9.5. Compatibiliteit met andere cohorten

De compatibiliteit van beide varianten met andere cohorten is zeer hoog (*Hoofdstuk V*). Er zijn voldoende cohortestudies met als studiethema astma en allergieën. Zie hiervoor het overzicht van bestaande geboortecohorten in de bijlage. Bovendien is het PIPO-project al aangesloten bij het internationale netwerk van geboortecohorten GA²LEN.

IV.3. Varianten 2A en 2B – (Nieuwe) geboortecohorte met betrekking tot milieugerelateerde aandoeningen

IV.3.1. Inleiding

Onze gezondheid wordt bepaald door diverse factoren, die ook onderling gerelateerd kunnen zijn:

- Persoonsgebonden factoren: bv. gewicht, bloeddruk, serumcholesterol, immuunsysteem, persoonlijkheid.
- Leefstijl: bv. voeding, roken, alcoholgebruik, lichaamsbeweging, voeding, druggebruik, seksueel gedrag, verkeersgedrag, reizen.
- Omgevingsfactoren: bv. milieufactoren, arbeidsomgeving, leefomgeving.

Omgevingsfactoren kunnen worden onderscheiden in drie groepen, te weten milieu, leefomgeving en arbeid.

Milieu kan worden onderverdeeld in de volgende blootstellingstypen:

- luchtverontreiniging
- waterverontreiniging
- geluid
- binnenmilieu
- straling
- voedsel

Voor de beschrijving van de varianten met milieugerelateerde aandoeningen is het van belang een definitie te geven van ‘milieufactoren’. Milieugerelateerde aandoeningen zijn immers aandoeningen die (mede) veroorzaakt worden door blootstelling aan milieufactoren.

Op basis van de eerder beschreven ruime definitie van milieufactoren (zie *sectie IV.1.*) kiezen we in de varianten 2A en 2B voor drie onderzoeksthema’s, nl. astma en allergie, neurologische stoornissen en obesitas.

Hierbij speelt de huidige en toekomstige impact van deze aandoeningen op de gezondheidszorg als geheel, als gevolg van een toenemende prevalentie in de samenleving, een belangrijke rol.

IV.3.2. Achtergrond

IV.3.2.1. Astma en allergieën

Astma is een chronische ontsteking van de luchtwegen, die samengaat met een vernauwing en een verhoogde prikkelbaarheid van de luchtwegen. Dit resulteert bij patiënten in kortademigheid, benauwdheid, piepend ademhalen en hoesten (met name 's nachts en 's ochtends). Astma ontstaat vaak al in de eerste levensjaren. Bij kinderen is astma de meest voorkomende chronische ziekte. Veel

kinderen die op latere leeftijd astma ontwikkelen, hebben al recidiverende luchtwegklachten voordat ze vier jaar zijn. Sommigen vertonen al symptomen van astma gedurende het eerste levensjaar. Astma bij kinderen is voornamelijk een allergische ziekte: 80% van de kinderen met astma is allergisch. Waarschijnlijk worden deze kinderen al vroeg in het leven overgevoelig voor allergenen, mogelijk omdat het immuunsysteem van kinderen nog niet voldoende ontwikkeld is.

IV.3.2.2. Neurologische ontwikkelingsstoornissen

Aandoeningen als gevolg van stoornissen in de neurologische ontwikkeling bestaan voornamelijk uit gedragsstoornissen, ADHD en achterblijvende cognitieve ontwikkeling. Deze zijn het gevolg van een combinatie van erfelijke factoren en invloeden uit de omgeving op de ontwikkeling van het centrale en perifere zenuwstelsel, zowel pre- als postnataal.

Prenataal inwerkende factoren zijn o.a. blootstelling aan lood, kwik en PCB's, bepaalde infecties, maternale stress en angsten, jodiumdeficiëntie. Voorbeelden van postnatale factoren zijn o.a. depressiviteit van de moeder, overmatige stress op de kinderleeftijd en vroege blootstelling aan alcohol en cannabis in de adolescentie.

IV.3.2.3. Obesitas

Obesitas is de ernstige vorm van overgewicht. Iemand heeft overgewicht wanneer hij te zwaar is voor zijn lengte. Door het gewicht van iemand (in kilogram) te delen door het kwadraat van zijn lengte (in meter) kunnen we de 'Body Mass Index' (BMI) berekenen. Bij een BMI > 30 is er sprake van obesitas. De oorzaken van obesitas liggen in een samenspel van genetische, leefstijl- en voedingsfactoren. Met name voedingsfactoren in combinatie met bewegingsarmoede.

Wanneer iemand al vanaf jonge leeftijd overgewicht heeft, zijn de gezondheidsgevolgen op latere leeftijd groot. Niet alleen bij volwassenen maar ook bij kinderen met ernstig overgewicht worden meer risicofactoren gevonden voor hart- en vaatziekten, verstoorde glucosetolerantie en (in de Verenigde Staten) diabetes mellitus type 2. Daarnaast hebben kinderen met overgewicht vaak ook overgewicht op latere leeftijd, en daarmee samenhangend een verhoogd risico op diabetes mellitus type 2. Verder zijn er aanwijzingen gevonden dat de duur van overgewicht een extra risico betekent voor bijvoorbeeld het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2. Dit zou duiden op een nog eens extra verhoogd risico op deze ziekte bij kinderen met overgewicht. Kinderen met (ernstig) overgewicht hebben bovendien vaak te maken met stigmatisering. Hierdoor hebben deze kinderen in de vroege adolescentie meer kans op een lagere zelfwaardering en daarmee samenhangende psychosociale problemen.

IV.3.3. Studiepopulatie

IV.3.3.1. Variant 2A (nieuwe cohorte)

De studiepopulatie bestaat uit 2000 deelnemers, waaronder 1000 deelnemers afkomstig van een urbane regio en 1000 deelnemers uit een rurale regio, vanwege de te verwachten verschillen in blootstelling aan omgevingsfactoren. Bij rekrutering gedurende 5 jaar moeten 400 deelnemers per jaar

geworven worden. De rekrutering zal plaatsvinden via gynaecologische en verloskundige praktijken, zo vroeg mogelijk in de zwangerschap. Bij voorkeur voor het begin van de 6^e maand (in verband met de start van het onderzoek).

IV.3.3.2. Variant 2B (uitbreiding PIPO-cohorte)

De studiepopulatie van 1000 deelnemers uit een urbane regio is reeds aanwezig, met een voltooide follow-up van 8 jaar. De dataverzameling met betrekking tot de neurologische ontwikkeling en obesitas kan pas beginnen op 8-jarige leeftijd en zal daarom in aanvang vooral retrospectief van aard zijn. Ook informatie met betrekking tot andere blootstellingen zal in eerste instantie retrospectief zijn. Hierbij is het erg belangrijk gebruik te kunnen maken van alternatieve gegevensbronnen, te weten Kind & Gezin, CLB en huisartsendossiers om de ontbrekende informatie aan te vullen.

IV.3.4. Follow-up

De duur van de follow-up zal minimaal 20 jaar (variant 2B: 12 jaar) moeten zijn vanwege:

- Ontwikkeling opvolgen tot na afsluiting van de puberteit; natuurlijke variatie.
- Natuurlijk beloop en uitkomst van vroeg opgetreden stoornissen.
- Sommige aandoeningen openbaren zich pas op 'latere' leeftijd.

De follow-up kan worden onderverdeeld in een aantal onderzoeksfasen:

- Fase 0: zwangerschap en geboorte.
- Fase I: baby- en kleutertijd (0 t/m 4 jaar).
- Fase II: basisschooltijd (5 t/m 11 jaar).
- Fase III: middelbareschooltijd (12 t/m 16 jaar).
- Fase IV: jongvolwassenheid (17 t/m 20 jaar).

Aan de hand van deze onderzoeksfasen kunnen de uit te voeren onderzoeken en meetmomenten worden bepaald:

- Fase 0 (prenataal): 2x vragenlijsten; 1x huisbezoek, 1x bezoek onderzoekscentrum.
- Fase I (0-4 j): vragenlijsten elke 6 maanden; 2x bezoek onderzoekscentrum (1 en 4 j).
- Fase II (5-11 j): vragenlijsten elke 12 maanden; 1x bezoek onderzoekscentrum (8 j).
- Fase III (12-16 j): vragenlijsten elke 12 maanden; 2x bezoek onderzoekscentrum (12 en 16 j).
- Fase IV (17-20 j): vragenlijsten elke 12 maanden; 1x bezoek onderzoekscentrum (20 j).

NB: in variant 2B zal de onderzoekspopulatie zich bevinden midden in Fase II (na 8 jaar onderzoek). Voor deze cohorte zal een extra bezoek aan het onderzoekscentrum worden gepland op 9 à 10 jaar t.b.v. onderzoek naar de neurologische ontwikkeling en obesitas.

Mogelijke onderzoeken in het onderzoekscentrum

- Prenataal, bij de moeder: bloeddruk, echografie, bloed- en urineonderzoek, psychologische testen.
- Postnataal: algemeen lichamelijk onderzoek, lengte, gewicht, huidplooi / vetpercentage, spirometrie, NO-test, ontwikkelings- en persoonlijkheidstesten, taalontwikkeling; bloed-, urine-, neusslijmonderzoek t.b.v. klinische parameters; bloedonderzoek t.b.v. biomonitoring (blootstelling / effecten).

IV.3.5. Studiethema's

De dataverzameling door middel van vragenlijsten, huisbezoeken en bezoeken aan de onderzoekscentra zal gericht zijn op drie relevante aandoeningen en ontwikkelingen:

IV.3.5.1. Astma en allergie

- Ontwikkeling immuniteit.
- Allergieën.
- Astma.

IV.3.5.2. Neurologische ontwikkeling

- Normale ontwikkeling centraal zenuwstelsel.
- Persoonlijkheidskenmerken.
- Gedragsstoornissen, ADHD.
- Cognitieve stoornissen.
- Psychiatrische aandoeningen.

IV.3.5.3. Obesitas

- Voedingsgewoonten.
- Lichamelijke activiteit.

IV.3.6. Benodigd personeel

- Managementteam, bestaande uit 1 directeur en 1 manager.
- Wetenschappelijk onderzoekers: minimaal 2 per onderzoeksthema, samen 6 onderzoekers.
- Dataverwerking: 1 informaticus, 1 netwerkbeheerder, 1 datamanager.
- Dataverzameling en administratie: 8 onderzoeksmedewerkers (verpleegkundigen, doktersassistenten, laboranten, communicatiemedewerkers, etc.).

IV.3.7. Kosten

IV.3.7.1. Geschatte kosten variant 2A

- Voorbereidingsfase (2 jaar): €2 miljoen
- Uitvoeringsfase: gemiddeld €1.5 miljoen per jaar

Totale kosten variant 2A, na 20 jaar follow-up: €32 miljoen.

IV.3.7.2. Geschatte kosten variant 2B

- Voorbereidingsfase (1 jaar): €0.5 miljoen.
- Uitvoeringsfase: gemiddeld €1 miljoen per jaar.

Totale kosten variant 2B, na 12 jaar follow-up: €12.5 miljoen.

IV.3.8. Evaluatiecriteria

IV.3.8.1. Wetenschappelijke waarde

De wetenschappelijke waarde is matig tot relatief hoog (*Hoofdstuk V*) vanwege de keuze van de onderzoeksthema's en de hoeveelheid data die daardoor verzameld worden. Voorwaarde hierbij is dat de geboortecohorte voldoende groot is en de follow-up lang genoeg wordt doorgezet. De waarde van variant 2B (uitbreiding PIPO-cohorte) is matig (*Hoofdstuk V*), vanwege het feit dat er met betrekking de neurologische ontwikkeling en obesitas geen dataverzameling heeft plaatsgevonden tijdens de zwangerschap en de eerste 8 levensjaren. Het is waarschijnlijk dat de betrouwbaarheid van retrospectief verzamelde data na een tijdsperiode van 8 jaar wat aan kwaliteit ingeboet zal hebben, maar anderzijds kan de koppeling aan data afkomstig van de alternatieve gegevensbronnen, met name wat betreft de neurologische ontwikkeling, kwaliteitsverhogend werken. Een ander nadeel van variant 2B is de kleinere omvang van de cohorte, nl. 'slechts' 1000 deelnemers (stand van zaken PIPO-deelname van 2008). De prevalentie van allergieën en obesitas zal voldoende groot zijn voor deze cohorte, maar waarschijnlijk te laag om een 'dichotome uitkomst' als de aan- of afwezigheid van een ontwikkelingsstoornis te analyseren. Gezocht zal moeten worden naar 'continue' uitkomstvariabelen.

IV.3.8.2. Beleidsvormende waarde

De beleidsvormende waarde van beide varianten is hoog (*Hoofdstuk V*), vanwege de maatschappelijke relevantie van de onderzoeksthema's. Er wordt bovendien een goed beeld verkregen van de neurologische ontwikkeling van het kind, zowel normaal als afwijkend, van voor de geboorte tot aan de volwassenheid. Deze kunnen mogelijk worden verklaard op basis van de verzamelde sociaaleconomische, milieugerelateerde en biologische determinanten.

IV.3.8.3. Praktische uitvoerbaarheid

De praktische uitvoerbaarheid van variant 2A is matig (*Hoofdstuk V*), vanwege de redelijke omvang, zowel wat betreft cohortegrootte als onderzoeksthema's van de studie. Er moet een grote logistieke organisatie worden opgebouwd met voldoende gekwalificeerd personeel. Er moeten, afhankelijk van de te kiezen onderzoeksregio('s) minimaal twee onderzoekscentra worden opgericht. Voor de wetenschappelijke evaluatie en analyse van de verzamelde gegevens zijn een aanzienlijk aantal wetenschappelijk onderzoekers nodig. De uitvoerbaarheid van variant 2B is beter dan van variant 2A vanwege de geringere omvang van de studiepopulatie en het feit dat het een reeds bestaande cohorte betreft, waardoor de logistieke organisatie voor een groot deel al aanwezig is.

IV.3.8.4. Kosten

De kosten voor een dergelijke studie (variant 2A) zijn tamelijk hoog (*Hoofdstuk V*) vanwege de grootte van de cohorte, de lange duur van de follow-up en de hoeveelheid personeel om zo'n studie uit te voeren. De kosten van variant 2B zijn duidelijk lager (*Hoofdstuk V*), vanwege de kleinere cohorte en de al voorhanden zijnde infrastructuur, maar vooral vanwege de 8 jaar kortere follow-upduur.

IV.3.8.5. Compatibiliteit met andere cohorten

De compatibiliteit van beide varianten met andere cohorten is zeer hoog (*Hoofdstuk V*). Er zijn voldoende cohortestudies die vergelijkbare aandoeningen als studiethema hanteren. Zie hiervoor het overzicht van bestaande geboortecohorten in *Hoofdstuk III* en *Annex II*. Ook in verband met deze aandoeningen is het belangrijk dat geplande studies deel gaan uitmaken van grotere gehelen en netwerken. In dit stadium is het echter niet opportuun over te gaan tot een inventarisatie hiervan. Het is logischer dit eventueel wel te doen van zodra een beslissing is gevallen omtrent de keuze van een studievariant.

IV.4. Varianten 3A en 3B – (Nieuwe) geboortecohorte met betrekking tot de volledige ontwikkeling van kind tot volwassenheid

IV.4.1. Inleiding

De meest uitgebreide variant, een geboortecohorte m.b.t. de volledige ontwikkeling van het kind van tijdens de zwangerschap tot aan (of ev. tot en met) volwassenheid, vergt een zeer omvangrijke studie met een groot aantal deelnemers en onderzoeksthema's. Het is daarom niet zinvol om deze variant op te splitsen in de subvarianten 3A (nieuwe cohorte) en 3B (uitbreiding PIPO-project). De subvarianten bevatten beide dermate veel identieke nieuwe elementen dat de overlap tussen beide te groot zal zijn. In de beschrijving gaan we daarom uit van de subvariant 3A (nieuwe cohorte). De mogelijkheid om gebruik te maken van ervaringen opgedaan in het PIPO-project blijven uiteraard aanwezig.

IV.4.2. Achtergrond

Een 'totale' geboortecohortestudie kan qua omvang en uitgebreidheid enorm variëren. Ook 'totaal' is een rekbaar begrip. Als voorbeelden kunnen genoemd worden de 'Generation R'-studie, die nu uitgevoerd wordt in Nederland, met een omvang van 10.000 kinderen (en ouders) en de 'National Children's Study', die nu in voorbereiding is in de Verenigde Staten, met een omvang van 100.000 kinderen. Een dergelijke omvang is in Vlaanderen onmogelijk, alleen al vanwege de veel lagere geboortecijfers. Daarom is als referentie gekozen voor de 'Generation R'-studie in Rotterdam. Hierbij zijn in totaal 10.000 kinderen geïncludeerd gedurende ongeveer 4 jaar, dus een inclusie van 2.500 kinderen per jaar of 50 per week. Bij een inclusieperiode van 5 jaar zijn dat 2000 kinderen per jaar en 40 per week.

Bij de vaststelling van de inclusieperiode is het dus van belang rekening te houden met het jaarlijkse geboortecijfer in Vlaanderen. Dit is 65.689 kinderen per jaar (gegevens FOD Economie – Algemene Directie Statistiek en Economische Informatie, 2007). Als de studiebevolking afkomstig moet zijn uit verschillende regio's, bv. een urbane en een rurale omgeving vanwege de te verwachten verschillen in blootstelling aan omgevingsfactoren, zijn geboortecijfers per gemeente nodig. Voor de grote steden bijvoorbeeld waren de aantallen geboortes in 2007: Antwerpen 6.825, Gent 3.070 en Brugge 1.121. Voor enkele (willekeurig gekozen) gemeentes buiten de stad of op het platteland gelegen waren de aantallen geboortes per jaar in 2007: Braschaat 308, Brecht 283, Wuustwezel 204, Puurs 149, Westerlo 250 (totaal 1194).

IV.4.3. Studiepopulatie

De studiebevolking bestaat uit 10.000 deelnemers, afkomstig van een gemengde urbane en rurale bevolking, à ieder 5000. Bij rekrutering gedurende 5 jaar moeten 2000 deelnemers per jaar geworven worden. De rekrutering zal plaatsvinden via gynaecologische en verloskundige praktijken, zo vroeg mogelijk in de zwangerschap. Bij voorkeur voor het begin van de zesde maand, en liefst zo vroeg mogelijk (in verband met de start van het onderzoek).

Stad – 1000 zwangeren per jaar – bv. Antwerpen, inclusief urbane randgemeenten.
Platteland – 1000 zwangeren per jaar – meerdere kleine gemeenten.

IV.4.4. Follow-up

De duur van de follow-up zal minimaal 20 jaar moeten zijn, vanwege:

- ontwikkeling opvolgen tot na afsluiting van de puberteit; natuurlijke variatie
- natuurlijk beloop en uitkomst van vroeg opgetreden stoornissen
- sommige aandoeningen openbaren zich pas op 'latere' leeftijd en in dergelijke gevallen is een (eventueel veel) langere follow-upduur noodzakelijk

De follow-up kan worden onderverdeeld in een aantal onderzoeksfasen:

- Fase 0: zwangerschap en geboorte.
- Fase I: baby- en kleutertijd (0 t/m 4 jaar).
- Fase II: basisschooltijd (5 t/m 11 jaar).
- Fase III: middelbareschooltijd (12 t/m 16 jaar).
- Fase IV: jongvolwassenheid (17 t/m 20 jaar).

Aan de hand van de onderzoeksfasen kunnen de uit te voeren onderzoeken en meetmomenten bepaald worden:

- Fase 0 (prenataal): twee vragenlijsten; 1x huisbezoek, 1x bezoek onderzoekscentrum
- Fase I (0-4 j): vragenlijsten elke 6 maanden; 2x bezoek onderzoekscentrum (1 en 4 j)
- Fase II (5-11 j): vragenlijsten elke 12 maanden; 1x bezoek onderzoekscentrum (8 j)
- Fase III (12-16 j): vragenlijsten elke 12 maanden; 2x bezoek onderzoekscentrum (12 en 16 j)
- Fase IV (17-20 j): vragenlijsten elke 12 maanden; 1x bezoek onderzoekscentrum (20 j)
- Fase V loopt vanaf de leeftijd van 21 j tot een nader te bepalen leeftijd.

Mogelijke onderzoeken in onderzoekscentrum

- Prenataal: moeder: bloeddruk, echografie, bloed- en urine-onderzoek.
- Postnataal: algemeen lichamelijk onderzoek, lengte, gewicht, huidplooi / vetpercentage, echo organen, total body scan, spirometrie, NO-test, ontwikkelingstesten, taalontwikkeling; bloed-, urine-, neusslijmonderzoek t.b.v. klinische parameters; bloedonderzoek t.b.v. biomonitoring (blootstelling./ effecten).

Vanuit de aanvullende gegevens afkomstig van Kind & Gezin, CLB, patiëntendossiers, registers, meetnetwerken en andere leden van een geboortecohortecollege kan in principe **alle** morbiditeit verzameld en geregistreerd worden. Deze informatie kan vervolgens gekoppeld worden aan de zelf verzamelde gegevens.

IV.4.5. Studiethema's

De dataverzameling door middel van vragenlijsten, huisbezoeken en bezoeken aan de onderzoekscentra zal gericht zijn op een aantal relevante thema's, gebaseerd op de normale vs. afwijkende ontwikkeling en de meest voorkomende chronische aandoeningen:

IV.4.5.1. Groei en ontwikkeling

- Normale groei / obesitas.
- Neurologische ontwikkeling.
- Psychologische ontwikkeling.
- Ontwikkelingsstoornissen / ADHD.
- Puberale ontwikkeling / vruchtbaarheid.

IV.4.5.2. Astma en allergie

- Ontwikkeling immuniteit.
- Allergieën.
- Astma.

IV.4.5.3. Diabetes

- Juvenile diabetes type I.
- Diabetes type II (komt al voor voor het 20^e levensjaar).

IV.4.5.4. Kanker bij kinderen / jongeren

- Hematologische kankers (bv. leukemie) (*NB: elektromagnetische straling?*).
- Hersentumoren.
- Tumoren geslachtsorganen (testis, cervix) (*NB: lange follow-up nodig*).

IV.4.5.5. Hart- en vaatziekten (NB: lange follow- up nodig)

- Hartritmestoornissen.
- Hypertensie.
- Vaataandoeningen.

IV.4.6. Benodigd personeel

- Managementteam, bestaande uit 1 directeur en 2 managers.
- Onderzoekers: minimaal 2 per onderzoeksthema, samen 10 onderzoekers.
- Dataverwerking: 1 informaticus, 1 netwerkbeheerder, 2 datamanagers.
- Dataverzameling en administratie: 10 onderzoeksmedewerkers (verpleegkundigen, doktersassistenten, echoscopisten, laboranten, communicatiemedewerkers, etc.).

IV.4.7. Kosten

Geschatte kosten:

- Voorbereidingsfase (2 jaar): €3 miljoen
- Uitvoeringsfase: gemiddeld €3 miljoen per jaar

Totale kosten na 20 jaar follow-up: €63 miljoen

IV.4.8. Evaluatiecriteria

IV.4.8.1. Wetenschappelijke waarde

De wetenschappelijke waarde van beide varianten is groot tot zeer groot (*Hoofdstuk V*), vanwege de breedte van de onderzoeksthema's en de grote hoeveelheid data die daardoor verzameld worden. Voorwaarde hiervoor is dat de geboortecohorte voldoende groot is en de follow-up lang genoeg wordt doorgezet. Twintig jaar moet daarbij als minimum worden beschouwd, omdat veel aandoeningen die een groot beslag leggen op de middelen in de gezondheidszorg (financieel en qua capaciteit) pas op latere leeftijd hun grootste incidentie hebben. Strikt genomen zou men zelfs nog veel langere termijnen in overweging kunnen of moeten nemen, maar erg realistisch is dit niet. Cardiovasculaire aandoeningen en kanker zijn daarvan de belangrijkste voorbeelden.

IV.4.8.2. Beleidsvormende waarde

De beleidsvormende waarde is zeer groot (*Hoofdstuk V*) vanwege het brede scala aan onderzoeksthema's en omdat een goed beeld wordt verkregen van de volledige ontwikkeling van het kind, zowel normaal als afwijkend, van voor de geboorte tot aan de volwassenheid. Deze kunnen mogelijk verklaard worden op basis van de verzamelde sociaaleconomische, milieugerelateerde en biologische determinanten.

IV.4.8.3. Praktische uitvoerbaarheid

De praktische uitvoerbaarheid is laag tot zeer laag (*Hoofdstuk V*), zeker in vergelijking met de andere varianten, vanwege de omvang van de studie. Er moeten veel vragenlijsten worden ontwikkeld en verstuurd en vele onderzoeken worden verricht. Er moet een grote logistieke organisatie worden opgebouwd met voldoende gekwalificeerd personeel. Er moeten, afhankelijk van de te kiezen onderzoeksregio('s) minimaal twee onderzoekscentra opgericht worden. Voor de wetenschappelijke evaluatie en analyse van de verzamelde gegevens zijn veel wetenschappelijk onderzoekers nodig.

IV.4.8.4. Kosten

De kosten voor beide varianten van een dergelijke uitgebreide studie zijn hoog (*Hoofdstuk V*), vanwege de grootte van de cohorte, de lange duur van de follow-up en de hoeveelheid personeel om zo'n studie uit te voeren.

In het algemeen geldt dat het uitvoeren van dergelijke geboortecohortestudies een zeer dure zaak zal worden. Dit geldt voor *alle* voorgestelde varianten, en a fortiori voor de varianten 3A en 3B. De hele planning, organisatie, uitvoering en opvolging zullen een groot financieel engagement vergen vanuit verschillende hoeken. Belangrijke voorbeelden van ‘bronnen’ die voor een financiële inbreng zouden kunnen zorgen, zijn de overheid en de industrie. Binnen de overheid zelf zou een minimale versie een consortium van verschillende overheidsdepartementen kunnen zijn. Het is wenselijk dat bijvoorbeeld ook het departement Wetenschapsbeleid wordt ingeschakeld.

IV.4.8.5. Compatibiliteit met andere cohorten

De compatibiliteit met andere cohorten is beperkt, ook in vergelijking met de andere varianten (*Hoofdstuk V*). Er zijn nu eenmaal minder cohortestudies waarin de volledige ontwikkeling van zwangerschap tot volwassen leeftijd wordt opgevolgd.

Hoofdstuk V Evaluatie van de cohortevarianten

V.1. Principe van de evaluatie

Ter vergelijking van de zes cohortevarianten is gebruik gemaakt van een beoordelingsmatrix. Uitgangspunt hierbij is dat aan elk criterium evenveel gewicht is toegekend. De aan elk criterium toegekende score is relatief, gebaseerd op rangorde van 1 (hoogste) t/m 6 (laagste). Dit houdt in dat er aan iedere score afzonderlijk geen absolute waarde kan worden toegekend in bijvoorbeeld de kwalificaties ‘goed’ of ‘slecht’. Dit is ook de reden dat er geen totaalscore (somscore) is gegeven aan de verschillende varianten. Dit maakt het mogelijk om, terwille van de interpretatie en uiteindelijke gevolgtrekking, verschillende ‘scenario’s’ te hanteren waarin de criteria verschillende gewichten toegewezen krijgen, dit afhankelijk van de heersende omstandigheden.

V.2. Beoordelingsmatrix

In deze beoordelingsmatrix geven de scores de rangorde aan. Ze geven de relatieve waarde weer binnen elk evaluatiecriterium, m.a.w. een ‘1’ is niet *per se* heel goed of een ‘6’ niet *per se* heel slecht. De waarderingen tussen twee criteria vallen niet rechtstreeks met elkaar te vergelijken.

Criterium	Cohorte 1A	Cohorte 1B	Cohorte 2A	Cohorte 2B	Cohorte 3A	Cohorte 3B
Wetenschappelijke waarde	5	5	3	4	1	2
Beleidsvormende waarde	5	5	3	3	1	1
Praktische uitvoerbaarheid	2	1	4	3	5	6
Kosten	2	1	4	2	5	5
Compatibiliteit andere cohorten	1	1	1	1	5	5

Cohorte 1A: nieuwe cohorte met betrekking tot astma en allergie.
Cohorte 1B: vervolg PIPO-studie + koppeling aan beschikbare milieugegevens.
Cohorte 2A: nieuwe cohorte milieugerelateerde aandoeningen (dus meer dan astma en allergie).
Cohorte 2B: vervolg PIPO-studie + uitbreiding met andere milieugerelateerde aandoeningen.
Cohorte 3A: nieuwe uitgebreide cohorte met breed scala aandoeningen en determinanten.
Cohorte 3B: vervolg PIPO-studie + uitbreiding met breed scala aandoeningen en determinanten.

Overweging

De ‘prijsdimensie’ (of de gewichtsfactor die je aan het aspect ‘prijs’ toekent) is het resultaat van een min of meer politieke beslissing. Er zou bijvoorbeeld kunnen worden beslist om de prijs voor 50% van het geheel te laten meetellen. Daarom is in de evaluatiematrix bewust de mogelijkheid opengelaten (en als zodanig vermeld) dat verschillende gewichten aan de beoordelingscriteria kunnen worden gegeven, afhankelijk van de bestaande (politieke, economische, morele, sociale) omstandigheden.

V.3. Voordelen en nadelen

Uit de beoordelingsmatrix blijkt dat de meest ‘eenvoudige’ studievarianten, te weten variant 1A (nieuw geboortecohorte met betrekking tot astma en allergieën) en 1B (voortzetting van het PIPO-project) als voordelen de goede uitvoerbaarheid, goede inpassings- en vergelijkingsmogelijkheid met andere, internationale geboortecohorten en de relatief lage kosten hebben. De kosten van variant 1B zijn daarbij het laagste, vooral als gevolg van de 8 jaar kortere follow-upduur. De nadelen van deze varianten zijn de relatief (dus enkel in vergelijking met de overige onderzochte varianten!) lage wetenschappelijke en beleidsvormende waarde vanwege de beperking van het onderzoeksthema tot slechts twee aandoeningen. De resultaten van de PIPO-studie zijn beschikbaar en worden beheerd door de vakgroep Epidemiologie en Sociale Geneeskunde van de Universiteit Antwerpen.

De varianten 2A en 2B (geboortecohorte met onderzoek van enkele milieugerelateerde aandoeningen) nemen, letterlijk en figuurlijk, een middenpositie in in het geheel van onderzochte varianten. De wetenschappelijke en beleidsvormende waarden zijn hoger dan de ‘eenvoudige’ varianten 1A en 1B en lager dan de uitgebreide varianten 3A en 3B. Deze verhoudingen liggen precies omgekeerd wat betreft kosten en praktische haalbaarheid.

In de meest uitgebreide varianten 3A en 3B (geboortecohorte ten behoeve van onderzoek naar de volledige ontwikkeling van zwangerschap tot volwassenheid) zijn de voordelen evident, nl. de hoogste wetenschappelijke en beleidsvormende waarde, vanwege het brede scala aan onderzoeksthema’s. Deze varianten leveren een zeer grote hoeveelheid data op en daarmee de meeste mogelijkheden tot het verkrijgen van, vanuit wetenschappelijk en beleidsmatig oogpunt, relevante en interessante nieuwe kennis. Daar staat tegenover dat de praktische haalbaarheid het laagst is van alle varianten. Er moet een grote logistieke organisatie worden opgebouwd met relatief veel gekwalificeerd personeel om een dergelijke omvangrijke studie uit te voeren. Bovendien zal er veel wetenschappelijk personeel nodig zijn om alle data die de studie zullen opleveren te verwerken en onderzoeken.

Er mag zeker ook niet uit het oog worden verloren dat langdurig onderzoek van de deelnemende kinderen een belastende factor kan worden en dat ook dit element een rol moet spelen in het bepalen van de haalbaarheid van een specifieke studievariant. Hoe ‘zwaarder’ de variant, hoe langer het kind in het onderzoekscentrum moet blijven. Bij de ‘zwaarste’ varianten (3A en 3B dus), waarbij ‘alles’ wordt gemeten, zou dit zelfs op enkele dagen neer kunnen komen. Dit wordt, zelfs objectief gesproken, te zwaar voor de deelnemende gezinnen. Samengevat, hangt de ‘zwaarte’ van de onderzoeken af van de uitgebreidheid van de studie en kan deze aangepast worden aan de bevindingen van de aanbevolen kwalitatieve analyse van de bereidheid tot deelname in het beoogde steekproefkader (zie *Hoofdstuk VI* en *VII*).

De kwalitatieve analyse naar de bereidheid van potentiële deelnemers aan deze studie (zie *Hoofdstuk VI*) heeft uitgewezen dat de te verwachten respons onder de bevolking niet hoog zal zijn. Gezien de grootte van de benodigde studiepopulatie is het onzeker of deze binnen een redelijke termijn (bijvoorbeeld 5 jaar) gerealiseerd kan worden. Het toetsen van de bereidheid tot deelname zal in het verlengde van deze haalbaarheidsstudie op een meer uitgebreide basis worden uitgevoerd, conform de methodologische regels van kwalitatief onderzoek.

Het is duidelijk dat de opzet en uitvoering van deze meest uitgebreide varianten gepaard gaan met relatief hoge kosten. Daarbij moet worden opgemerkt – dit geldt in principe voor alle varianten – dat het uitvoeren van een geboortecohortestudie alleen zinvol is en maatschappelijk nut heeft als de deelnemers voldoende lang worden opgevolgd (follow-upduur minimaal 20 jaar) en het uitvalpercentage door middel van goede communicatie, sensibilisatie en ‘incentives’ zo laag mogelijk wordt gehouden.

V.4. Randvoorwaarden

Sommige landen slagen erin om grote cohortestudies met succes uit te voeren. Een goed voorbeeld hiervan is Nederland. Wat zijn de randvoorwaarden die nodig zijn voor dit succes? In eerste instantie kan men min of meer intuïtief aan een aantal punten denken, waarvan enkele nogal gevoelig liggen. In Nederland beschikt men over ongeveer 1800 goed opgeleide epidemiologen, in Vlaanderen zijn er dat een handvol ... Het gaat daarnaast over goede organisatie en hoogstwaarschijnlijk ook over moeilijk te definiëren culturele verschillen.

Naast Nederland kunnen ook landen als Groot-Brittannië en de Scandinavische landen worden genoemd als landen waar met succes grote studies worden uitgevoerd. Een gemeenschappelijk kenmerk van deze landen is dat ze in het algemeen zeer ‘onderzoeksminded’ zijn, zowel de opdrachtgevers (overheid) als, in zekere zin, de deelnemers aan deze studies. Het belang van wetenschappelijk onderzoek wordt er ingezien en men heeft er geld, tijd en moeite voor over om het een succes te laten worden.

In het algemeen gesproken, kunnen de nodige randvoorwaarden voor het uitvoeren van een goede cohortestudie als volgt worden samengevat:

1. Er moeten voldoende (financiële) middelen ter beschikking worden gesteld om een kwalitatief goede cohortestudie op te zetten en uit te voeren.
2. In verband met de lange duur van een dergelijke studie is de bereidheid nodig om deze middelen gedurende een voldoende lange tijd ter beschikking te stellen. De continuïteit van de studie moet in die zin zoveel mogelijk worden gewaarborgd.
3. Er moeten voldoende tijd en middelen worden uitgetrokken voor een gedegen voorbereiding en organisatie van de studie.
4. De dagelijkse leiding en coördinatie van de studie zal, zeker bij een zeer uitgebreide variant, in handen moeten liggen van een professioneel managementteam.
5. Er moet voldoende tijd zijn voor het analyseren en rapporteren van (deel)resultaten van de studie. De opdrachtgever moet daarom niet te snel resultaten willen zien. Een cohortestudie is, gezien de aard van de onderzoeksmethodologie, een kwestie van 'lange adem'.
6. Er moet voldoende gekwalificeerd personeel voorhanden zijn om de studie op een wetenschappelijk verantwoorde wijze te kunnen uitvoeren.
7. Er moet voldoende bereidheid zijn onder de doelpopulatie (steekproefkader) om deel te nemen aan de studie.
8. De deelnemers van de studie moeten voldoende gemotiveerd zijn en blijven om gedurende lange tijd aan de studie deel te nemen. Ook moeten de deelnemers voldoende gedisciplineerd zijn om de afspraken met betrekking tot uitvoering van de studie (bezoek onderzoekscentrum, retourneren vragenlijsten) na te komen.
9. Er moet rekening worden gehouden met het mogelijke multiculturele karakter van de onderzoekspopulatie.
10. Er moeten middelen, tijd en moeite worden gestoken in het gemotiveerd houden van de onderzoekspopulatie. Communicatie (voorlichting, eigen website, etc.) met betrekking tot de eigen resultaten, overige resultaten en de voortgang en het verloop van de studie, is hierbij van groot belang. Ook hierbij moet rekening worden gehouden met verschillen in etnische achtergrond en sociaaleconomische klasse van de onderzoekspopulatie.

Hoofdstuk VI Toetsen van de bereidheid van ouders om hun kind deel te laten nemen in een geboortecohortestudie

VI.1. Inleiding

Bij het opstarten van een geboortecohorte moet niet enkel rekening gehouden worden met de wetenschappelijk, financiële en logistieke kant, maar ook met de beweegredenen en verwachtingen van de ouders. Wat voor de onderzoeker op wetenschappelijk, financieel en logistiek gebied de beste keuzes zijn, zijn niet noodzakelijk ook voor de participanten de meest wenselijke. Deelnemen aan een geboortecohortestudie is voor de ouders en de kinderen vaak belastend en intensief. Idealiter worden de kinderen en de ouders gedurende vele jaren opgevolgd. Het is belangrijk om zo veel mogelijk te vermijden dat de deelnemers na verloop van tijd zouden afhaken. Daarom is het ten eerste aangewezen vóór het opzetten van een nieuwe geboortecohorte of de verdere opvolging van een reeds bestaande geboortecohorte na te gaan welke aspecten voor de (mogelijke) participanten een rol spelen bij de keuze om deel te nemen aan een geboortecohortestudie.

Met de bovengenoemde argumenten in het achterhoofd werd een aanzet gegeven tot een kwalitatief onderzoek naar de instelling van de ouders ten opzichte van de participatie van hun kinderen in de PIPO-geboortecohortestudie met als doel de factoren die een invloed hebben op de beslissing tot deelname te identificeren. De kennis van motiverende factoren en barrières voor de participatie in de PIPO-geboortecohort kan een grote hulp zijn bij de opzet of de voortzetting van een geboortecohortestudie.

Binnen de PIPO-cohorte zijn er, gebaseerd op participatie, drie populaties te onderscheiden; (1) de ouders die altijd goed hebben deelgenomen aan de vragenlijsten en de onderzoeken, (2) de ouders die maar af en toe hebben deelgenomen aan de vragenlijsten en de onderzoeken en (3) de ouders die hebben te kennen gegeven dat ze niet meer wensen deel te nemen. In kader van een verkennende studie werd beslist om bij een steekproef van deze drie populaties een telefonisch semigestructureerd interview te doen. Het doel van deze verkennende studie was om een beeld te krijgen van de visie van de ouders op hun deelname aan het PIPO-project. De resultaten van deze verkennende studie zullen helpen bij de verdere uitwerking van een kwalitatief onderzoek naar de participatie in de PIPO-geboortecohorte.

VI.2. Vragenprotocollen

VI.2.1. Vragenprotocol telefonisch interview bij Populaties 1 en 2

Inleiding interview

- Voorstelling van de interviewer.
- Doel van dit interview.
- Praktisch: tijdsduur, opname op band.
- Bij onmogelijkheid om onmiddellijk het interview af te nemen, wordt een afspraak gemaakt.

Vragen

1. Inleidende vraag

Hoe gaat het met uw dochter / zoon?

2. Sleutelvragen

- U hebt ongeveer 10 jaar geleden beslist om aan het PIPO-project deel te nemen. Wat was uw **motivatie om met PIPO te starten?**
- Welke aspecten van het PIPO project hebt u als **positief** ervaren?
- Welke aspecten van het PIPO project hebt u als **negatief** ervaren?
- Hebt u ooit overwogen om **niet verder deel te nemen**? Zo ja, kunt u mij daar wat meer over vertellen?

3. Toekomstige studie

We hebben het nu gehad over uw deelname aan het PIPO-project tot op heden. De mogelijkheid bestaat dat het PIPO-project in de toekomst nog voortgezet en uitgebreid zou worden. Graag had ik het met u gehad over **een toekomstige studie**.

- Wat is uw houding t.o.v. een eventuele **voortzetting van het PIPO-project?**
- Wat is uw mening over deelname van uw kind aan een **meer uitgebreid onderzoek, dat niet alleen astma en allergie** betreft maar ook andere aandoeningen?
- In dit elektronisch tijdperk wordt er meer en meer gebruik gemaakt van **vragenlijsten via het internet**. Wat denkt u hierover?
- Wat denkt u over het idee om een **vergoeding** te krijgen voor de deelname van uw kind?
- Indien u een vergoeding zou krijgen, aan **welke vorm van vergoeding** zou u dan de voorkeur geven?
- Kunt u nog andere zaken bedenken die u zouden kunnen stimuleren om deel te nemen?

4. Besluitende vragen

Vooraleer we ons gesprek beëindigen, zou ik u willen vragen of er nog iets is waar u daarnet niet aan dacht bij het beantwoorden van de vragen, maar dat u nu toch nog wilt vertellen?

VI.2.2. Vragenprotocol telefonisch interview bij Populatie 3

Inleiding interview

- Voorstelling van de interviewer.
- Doel van dit interview.
- Praktisch: tijdsduur, opname op band.
- Bij onmogelijkheid om onmiddellijk het interview af te nemen wordt een afspraak gemaakt.

Vragen

1. Inleidende vraag

Hoe gaat het met uw dochter / zoon?

2. Sleutelvragen

- U hebt ongeveer 10 jaar geleden beslist om aan het PIPO-project deel te nemen. Wat was toen uw **drijfveer om met PIPO te starten**?
- Welke **verwachtingen** had u van het PIPO-project?
- Welke aspecten van het PIPO-project hebt u als **positief** ervaren?
- Welke aspecten van het PIPO-project hebt u als **negatief** ervaren?
- U hebt te kennen gegeven dat u wenste niet verder deel te nemen aan het PIPO-project? Zou u mij wat meer kunnen vertellen over de **verschillende zaken die ertoe hebben bijgedragen dat u gestopt bent** met deelnemen?
- Sommige studies werken met vragenlijsten via het internet. Zou u eventueel wel deelnemen aan een studie die met **online vragenlijsten** werkt?
- Zou u eventueel wel deelnemen aan een studie die een **vergoeding** geeft voor de deelname?
- Indien u een vergoeding zou krijgen, aan **welke vorm van vergoeding** zou u dan de voorkeur geven?
- Kunt u nog andere zaken bedenken die u zouden kunnen stimuleren om wel deel te nemen?

3. Besluitende vragen

Vooraleer we ons gesprek beëindigen, zou ik u willen vragen of er nog iets is waar u daarnet niet aan dacht bij het beantwoorden van de vragen, maar dat u nu toch nog wilt vertellen?

VI.3. Resultaten

In totaal werd er 20 moeders opgebeld. Alle moeders die bereikbaar waren, waren bereid om geïnterviewd te worden. Van Populatie 1 waren vijf van de zes gecontacteerde moeders beschikbaar om geïnterviewd te worden. Voor Populatie 2 was dit drie van de drie. Voor Populatie 3 waren er maar twee van de 11 gecontacteerde moeders die bereikbaar waren om geïnterviewd te worden. In totaal werden er dus 10 moeders geïnterviewd (Populatie 1, n = 5; Populatie 2, n = 3; Populatie 3, n = 2). In de volgende paragrafen wordt een korte samenvatting gegeven van de visie van de moeders op de deelname aan het PIPO-geboortecohorteproject. Omdat de antwoorden van de respondenten van de verschillende populaties meestal zeer gelijklopend zijn hebben we er voor gekozen om de populaties gezamenlijk te bespreken. Indien er een opvallend verschil is tussen de drie populaties wordt dit wel aangehaald.

VI.3.1. Motivatie bij aanvang van de geboortecohortestudie

Het grootste deel van de respondenten behorende gaven aan dat ze gestart waren op aanraden van hun gynaecoloog, maar vooral ook omdat ze in hun familie of gezin iemand met astma en allergie hadden of om andere mensen te helpen. Eén respondent kwam in contact met de studie via haar werk en deed mee omdat ze geïnteresseerd was in de uitkomst van de studie.

VI.3.2. Positieve en negatieve aspecten van de geboortecohorte

Als positieve aspecten werden de degelijkheid en de grondigheid van de studie, de korte wachttijden bij de onderzoeken, de gegeven informatie over de redenen van het onderzoek en het aangename verloop van de huisbezoeken aangehaald door respondenten van Populaties 1 en 2. De respondenten van Populatie 3 konden geen positieve aspecten bedenken.

De meeste respondenten konden geen negatieve aspecten bedenken. In Populatie 1 was er één moeder die vond dat het invullen van de vragenlijsten tijdrovend was en veel concentratie vroeg. In Populatie 2 vond één moeder dat ze te weinig informatie had gekregen bij de start van de studie.

VI.3.3. Redenen voor (overweging van) stopzetting deelname

De meeste moeders van Populatie 1 hadden nooit overwogen om hun deelname te stoppen. Eén moeder gaf wel aan dat ze bij het invullen van de vragenlijsten er wel eens over gedacht had, omdat het een tijdrovende klus was. Alle moeders van Populatie 2 hadden ooit overwogen om hun deelname te stoppen. Tijdsgebrek, te grote afstand naar het onderzoekscentrum en angst van het kind voor de medische wereld werden door deze moeders aangehaald als redenen voor deze overweging. In Populatie 3 werden tijdsgebrek door gezin- en werksituatie opgegeven als reden, maar ook het feit dat ze er het nut niet meer van inzagen omdat hun kind heel gezond was.

VI.3.4. Houding tegenover vragenlijsten via internet

De houding ten opzichte van online vragenlijsten was unaniem positief.

VI.3.5. Houding tegenover een financiële vergoeding

Alle geïnterviewde moeders gaven aan dat een vergoeding zeker niet nodig was. Volgens enkele respondenten kon het misschien wel een extra motivatie voor sommige mensen zijn. In Populaties 2 en 3 gaven de moeders ook aan dat het feit dat je een vergoeding krijgt, niet bepaalt of je al dan niet wilt deelnemen. Eén respondent gaf aan dat ze dacht dat je eerlijkere mensen en eerlijkere antwoorden op je vragen zou krijgen als je op voorhand kenbaar maakt dat de deelname op vrijwillige basis gebeurt.

VI.3.6. Suggesties voor andere vergoedingen

De meeste moeders stelden een geschenkje voor de kinderen voor als alternatieve vergoeding. Een moeder uit populatie 1 stelde een verplaatsingsvergoeding voor. Een respondent uit Populatie 2 stelde voor om iets aan een goed doel te schenken. Iemand uit Populatie 3 dacht aan waardebonnen voor luiers.

VI.3.7. Andere motiverende zaken en suggesties voor een betere deelname

Bij de vraag naar andere motiverende zaken kwam tot uiting dat de meeste moeders uit Populaties 1 en 2 communicatie zeer belangrijk vonden. Zowel een goede bekendmaking van of reclame voor het project in de rekruteringsfase, als duidelijke informatie over te gebeuren onderzoeken bij de start, als de mensen op de hoogte houden van de resultaten van de studie werd als advies gegeven door de moeders. Eén moeder uit Populatie 3 stelde voor om korte vragenlijsten te maken maar deze eventueel frequenter te sturen.

VI.3.8. Houding tegenover een voortzetting van het PIPO-project

De moeders uit Populatie 1 stonden allemaal positief tegenover een voortzetting van het PIPO-project. Eén respondent wou wel graag op voorhand weten wat die voortzetting zou inhouden. De moeders uit Populatie 2 gaven te kennen dat ze zeker nog zouden meedoen met vragenlijsten of met telefonische interviews. Eén moeder zei wel dat ze niet meer naar het onderzoekscentrum zou komen en een andere moeder zei dat hun deelname aan de onderzoeken zou afhangen van wat het kind besliste.

VI.3.9. Houding tegenover een meer uitgebreid onderzoek

De houding t.o.v. een meer uitgebreid onderzoek was over het algemeen vrij positief, maar de meeste moeders wilden vooraf weten over welke aandoeningen het zou gaan en hoe uitgebreid het onderzoek zou worden. Zowel in Populatie 1 als 2 gaven de respondenten aan dat de bereidheid van het kind om deel te nemen belangrijk was.

VI.4. Conclusies

VI.4.1. Samenvatting van de belangrijkste motivaties voor deelname

- De bestudeerde aandoening komt voor in het gezin en/of de familie.
- Andere mensen helpen.

VI.4.2. Belangrijke factoren die een invloed hebben op volgehouden deelname

- Tijd.
- Goede communicatie tussen het onderzoeksteam en de deelnemers tijdens de verschillende stadia van het project.
- Gezinssituatie.
- Mening van het kind.

VI.4.3. Belangrijke overwegingen in verband met vergoedingen

- Het geven van financiële vergoedingen kan mensen in de meeste gevallen niet over de streep trekken om deel te nemen.
- De geïnterviewde moeders lijken het belangrijker te vinden dat zichzelf en hun kinderen niet te veel belast worden en een positief gevoel aan de studie kunnen overhouden.

Hoofdstuk VII Aandachtspunten en aanbevelingen

VII.1. Aandachtspunten

VII.1.1. Uit de literatuurstudie en de inventarisatie van de geboortecohortestudies blijkt dat er heel wat geboortechorten in de internationale literatuur te vinden zijn, met zeer uiteenlopende kenmerken voor wat betreft rekruteringswijze en -periode, populatiegrootte, bestudeerde uitkomsten en blootstellingen, en biologische stalen.

VII.1.2. Een geboortecohorte met op regelmatige tijdstippen gedocumenteerde metingen van blootstellingen en gezondheidseffecten levert de beste bron van gegevens op voor het bestuderen van causale verbanden tussen milieufactoren en gezondheidsuitkomsten en van het natuurlijke verloop van een aandoening, en om te bepalen welke factoren eventueel in aanmerking komen voor preventieve maatregelen.

VII.1.3. In België bestaan er meetnetwerken voor de milieukwaliteit die goed geschikt zijn voor het schatten van blootstellingen in een bepaalde regio, maar minder geschikt zijn voor het meten van individuele blootstellingen.

VII.1.4. Het afnemen van biologische stalen en het aanleggen van een biobank biedt de mogelijkheid biomerkers voor blootstellingen en gezondheidseffecten te bepalen bij individuen.

VII.1.5. De voorbereiding die voorafgaat aan een geboortecohortestudie is zeer arbeidsintensief en omvat drie fasen: (1) de eerste voorbereidingen, met uitwerking van de onderzoeksvragen en de eraan gerelateerde strategie van de aanpak; (2) ontwikkeling en uitwerking van het studieontwerp; (3) de test- en valideringsfase. Deze drie fasen dienen volledig afgewerkt te zijn voor de eigenlijke studie van start gaat. Ten slotte moet alles, in een vierde fase, omgezet worden in beleid.

VII.1.6. Voor een geboortecohortestudie kunnen verschillende rekruteringscriteria overwogen worden aan de hand van de doelstellingen en de onderzoeksvragen van de studie.

VII.1.7. Ervaren biostatistici moeten voor de start van een geboortecohortestudie de wenselijke populatiegrootte berekenen, rekening houdende met een jaarlijkse drop-out (die weliswaar moeilijk is in te schatten en waar er weinig gegevens over bestaan), de geplande opvolgtijd, en de prevalentie van de bestudeerde omgevingsfactoren en de frequentie van de gezondheidsuitkomsten.

VII.1.8. Verschillende manieren van dataverzameling kunnen onderscheiden worden, namelijk huisbezoeken, vragenlijsten, dagboeken, biologische stalen, medisch onderzoek.

VII.1.9. Voor het goede verloop van een geboortecohortestudie is het zeer belangrijk om gekwalificeerd, ervaren en gemotiveerd personeel te hebben dat goed opgeleid wordt en liefst ook zo lang mogelijk aan de studie kan meewerken

VII.1.10. Externe bronnen van data, zoals Kind & Gezin, CLB, patiëntendossiers, registers, meetnetwerken en andere leden van een geboortecohorteconsortium kunnen geconsulteerd worden en deze data kunnen gekoppeld worden aan reeds verzamelde gegevens.

VII.1.11. Een goed doordacht datamanagementsysteem moet gericht zijn op de verwerking van ruwe ingebrachte data tot gekoppelde en gecleande databestanden, klaar voor statistische analyse en op de garantie van de bewaring van de data in de toekomst.

VII.1.12. Het resultaat van de vergelijking van verschillende geboortecohortevarianten werd samengevat in een matrix waarbij de gewichten toegekend aan de verschillende criteria zullen afhangen van de invalshoek van de lezer.

VII.1.13. Uit het kwalitatief onderzoek blijkt dat de belangrijkste motivaties voor deelname aan een geboortecohortestudie de familiale voorgeschiedenis voor de bestudeerde ziekte en altruïsme zijn. De tijdsdruk, communicatie, gezinssituatie en de mening van het kind over het onderzoek zijn factoren die een invloed hebben op de blijvende deelname aan een geboortecohortestudie. Het geven van financiële vergoedingen kan de mensen in de meeste gevallen niet over de streep trekken om deel te nemen. Het is belangrijker dat de ouders en hun kinderen niet te veel belast worden, zodat ze een positief gevoel aan hun deelname aan de studie behouden.

VII.2. Aanbevelingen

VII.2.1. Biomonitoring kan worden gebruikt voor de validering van nieuwe technieken, zoals GIS-gebaseerde computermodellen voor milieublootstellingen. Daarom worden nieuwe geboortecohorten het beste opgezet in gebieden waar meetstations geïnstalleerd zijn en bovendien opgenomen zijn in GIS-projecten.

VII.2.2. Een uitgebreide economische analyse is aan te raden voor het opstarten van een geboortecohortestudie. Binnen een gezondheidseconomisch kader moeten het maatschappelijk belang en de prioriteit van de te onderzoeken aandoeningen worden vastgelegd.

VII.2.3. Het is wenselijk om voor het opstarten van een geboortecohortestudie uitgebreid en methodologisch geoptimaliseerd (kwalitatief) onderzoek uit te voeren naar de bereidheid van deelname aan een dergelijke studie bij potentiële participanten.

VII.2.4. Het initiëren van samenwerking in het kader van een nationaal of internationaal consortium in een vroeg stadium is wenselijk.

VII.2.5. Het is niet wenselijk te streven naar een maximaal uitgebreide geboortecohortevariant.

VII.2.6. Als de Vlaamse overheid een nieuw, substantieel initiatief neemt in verband met een geboortecohortestudie, en op voorwaarde dat de beschikbare middelen aanzienlijk en toereikend zijn, dan stellen wij variant 2A voor (nieuwe geboortecohorte met betrekking tot milieugerelateerde aandoeningen). Als de middelen eerder beperkt zijn, dan stellen wij variant 1B voor (voortzetting van de PIPO-cohorte, specifiek betreffende milieu en astma en allergie).

VII.2.7. Voor aandoeningen die zich pas in het latere leven manifesteren is een geboortecohortestudie niet aan te raden, vanwege de complexiteit van de blootstellingen en de moeilijke reconstructie van de aan de bestudeerde aandoening voorafgaande blootstellingen.

VII.2.8. Een geboortecohortestudie leidt tot identificatie van causale determinanten / risicofactoren. Dit resultaat kan niet rechtstreeks leiden tot het formuleren van voorstellen voor interventie maatregelen. Wanneer de resultaten van de geboortecohortestudie bekend zijn, zou in principe een bijkomende studie moeten worden uitgevoerd om het effect van mogelijke interventies te meten. Pas daarna kan worden overgegaan tot het nemen van beleidsmaatregelen. Anders gezegd: deze studie kan in een latere fase leiden tot het 'screenen' van kandidaat-preventieve maatregelen. Eerder kan men niets zeggen over de mogelijke effectiviteit van deze maatregelen.

Samenvatting

In de oproep voor deze haalbaarheidsstudie (LNE/OL200800113/8068/M&G) werd gesteld dat op basis van een geboortechortestudie de berekening van de graad van associatie tussen mogelijke oorzakelijke factoren en gezondheidsaandoeningen bij moeder en kind mogelijk wordt. Tot de doelstellingen van de studie behoorden het evalueren van de volgende alternatieven: (1) een geboortecohorte specifiek inzake astma en allergie (nieuwe cohorte of verderzetten van de PIPO-studie – ‘Prospective Project on the Influence of Perinatal Factors on the Occurrence of Asthma and Allergies’); (2) geboortecohorte inzake de meest relevante milieugebonden aandoeningen; (3) uitgebreide geboortecohorte waarbij de volledige ontwikkeling van het kind wordt opgevolgd, met ook aandacht voor andere ziekten dan milieugebonden aandoeningen. De auteurs hebben ervoor geopteerd om ook onder de alternatieven (2) en (3) de opties ‘nieuwe cohorte’ of ‘verderzetten (en eventueel uitbreiden) van de PIPO-studie’ in overweging te nemen.

In een eerste fase van de studie werd een grondige zoektocht uitgevoerd naar relevante, lopende Europese en niet-Europese geboortecohortestudies. Ter ondersteuning hiervan werd ook de wetenschappelijke literatuur op een selectieve manier onderzocht. Daarnaast werd een overzicht gegeven van een aantal belangrijke meetnetwerken. De voor- en nadelen van de zes cohortevarianten werden beschreven en werden tegen elkaar afgewogen op basis van een aantal evaluatiecriteria: wetenschappelijke relevantie, beleidsvormende waarde, praktische uitvoerbaarheid, kosten en compatibiliteit met andere cohorten. De bereidheid tot verdere deelname van een aantal ouders van kinderen die ooit hebben deelgenomen aan de PIPO-geboortecohortestudie werd getoetst via kwalitatief onderzoek. De resultaten van elk van deze onderdelen van het haalbaarheidsonderzoek werden voorgesteld en geëvalueerd in het uitgebreide rapport. De belangrijkste conclusies werden gepresenteerd als aandachtspunten en aanbevelingen.

De voornaamste aandachtspunten werden als volgt samengevat:

- (1) Uit de literatuurstudie en de inventarisatie van de geboortecohortestudies blijkt dat er heel wat geboortecohorten in de internationale literatuur te vinden zijn, met zeer uiteenlopende kenmerken voor wat betreft rekruteringswijze en -periode, populatiegrootte, bestudeerde uitkomsten en blootstellingen, en biologische stalen.
- (2) Een geboortecohorte met op regelmatige tijdstippen gedocumenteerde metingen van blootstellingen en gezondheidseffecten levert de beste bron van gegevens op voor het bestuderen van causale verbanden tussen milieufactoren en gezondheidsuitkomsten en van het natuurlijke verloop van een aandoening, en om te bepalen welke factoren eventueel in aanmerking komen voor preventieve maatregelen.
- (3) In België bestaan er meetnetwerken voor de milieukwaliteit die goed geschikt zijn voor het schatten van blootstellingen in een bepaalde regio, maar minder geschikt zijn voor het meten van individuele blootstellingen.
- (4) Het afnemen van biologische stalen en het aanleggen van een biobank biedt de mogelijkheid biomerkers voor blootstellingen en gezondheidseffecten te bepalen bij individuen.
- (5) De voorbereiding die voorafgaat aan een geboortecohortestudie is zeer arbeidsintensief en omvat drie fasen: (a) de eerste voorbereidingen, met uitwerking van de onderzoeksvragen en de eraan

gerelateerde strategie van de aanpak; (b) ontwikkeling en uitwerking van het studieontwerp; (c) de test- en valideringsfase. Deze drie fasen dienen volledig afgewerkt te zijn voor de eigenlijke studie van start gaat. Ten slotte moet alles, in een vierde fase, omgezet worden in beleid.

(6) Voor een geboortecohortestudie kunnen verschillende rekruteringscriteria overwogen worden aan de hand van de doelstellingen en de onderzoeksvragen van de studie.

(7) Ervaren biostatistici moeten voor de start van een geboortecohortestudie de wenselijke populatiegrootte berekenen, rekening houdende met een jaarlijkse drop-out (die weliswaar moeilijk is in te schatten en waar er weinig gegevens over bestaan), de geplande opvolgtijd, en de prevalentie van de bestudeerde omgevingsfactoren en de frequentie van de gezondheidsuitkomsten.

(8) Verschillende manieren van dataverzameling kunnen onderscheiden worden, namelijk huisbezoeken, vragenlijsten, dagboeken, biologische stalen, medisch onderzoek.

(9) Voor het goede verloop van een geboortecohortestudie is het zeer belangrijk om gekwalificeerd, ervaren en gemotiveerd personeel te hebben dat goed opgeleid wordt en liefst ook zo lang mogelijk aan de studie kan meewerken.

(10) Externe bronnen van data, zoals Kind & Gezin, CLB, patiëntendossiers, registers, meetnetwerken en andere leden van een geboortecohorteconsortium kunnen geconsulteerd worden en deze data kunnen gekoppeld worden aan reeds verzamelde gegevens.

(11) Een goed doordacht datamanagementsysteem moet gericht zijn op de verwerking van ruwe ingebrachte data tot gekoppelde en gecleande databestanden, klaar voor statistische analyse en op de garantie van de bewaring van de data in de toekomst.

(12) Het resultaat van de vergelijking van verschillende geboortecohortevarianten werd samengevat in een matrix waarbij de gewichten toegekend aan de verschillende criteria zullen afhangen van de invalshoek van de lezer.

(13) Uit het kwalitatief onderzoek blijkt dat de belangrijkste motivaties voor deelname aan een geboortecohortestudie de familiale voorgeschiedenis voor de bestudeerde ziekte en altruïsme zijn. De tijdsdruk, communicatie, gezinssituatie en de mening van het kind over het onderzoek zijn factoren die een invloed hebben op de blijvende deelname aan een geboortecohortestudie. Het geven van financiële vergoedingen kan de mensen in de meeste gevallen niet over de streep trekken om deel te nemen. Het is belangrijker dat de ouders en hun kinderen niet te veel belast worden, zodat ze een positief gevoel aan hun deelname aan de studie behouden.

De aanbevelingen resulterend uit deze haalbaarheidsstudie werden als volgt samengevat:

(1) Biomonitoring kan worden gebruikt voor de validering van nieuwe technieken, zoals GIS-gebaseerde computermodellen voor milieublootstellingen. Daarom worden nieuwe geboortecohorten het beste opgezet in gebieden waar meetstations geïnstalleerd zijn en bovendien opgenomen zijn in GIS-projecten.

(2) Een uitgebreide economische analyse is aan te raden voor het opstarten van een geboortecohortestudie. Binnen een gezondheidseconomisch kader moeten het maatschappelijk belang en de prioriteit van de te onderzoeken aandoeningen worden vastgelegd.

(3) Het is wenselijk om voor het opstarten van een geboortecohortestudie uitgebreid en methodologisch geoptimaliseerd (kwalitatief) onderzoek uit te voeren naar de bereidheid van deelname aan een dergelijke studie bij potentiële participanten.

- (4) Het initiëren van samenwerking in het kader van een nationaal en/of internationaal consortium in een vroeg stadium is wenselijk.
- (5) Het is niet wenselijk te streven naar een maximaal uitgebreide geboortecohortevariant.
- (6) Als de Vlaamse overheid een nieuw, substantieel initiatief neemt in verband met een geboortecohortestudie, en op voorwaarde dat de beschikbare middelen aanzienlijk en toereikend zijn, dan stellen wij variant 2A voor (nieuwe geboortecohorte met betrekking tot milieugerelateerde aandoeningen). Als de middelen eerder beperkt zijn, dan stellen wij variant 1B voor (voortzetting van de PIPO-cohorte, specifiek betreffende milieu en astma en allergie).
- (7) Voor aandoeningen die zich pas in het latere leven manifesteren is een geboortecohortestudie niet aan te raden, vanwege de complexiteit van de blootstellingen en de moeilijke reconstructie van de aan de bestudeerde aandoening voorafgaande blootstellingen.
- (8) Een geboortecohortestudie leidt tot identificatie van causale determinanten / risicofactoren. Dit resultaat kan niet rechtstreeks leiden tot het formuleren van voorstellen voor interventie maatregelen. Wanneer de resultaten van de geboortecohortestudie bekend zijn, zou in principe een bijkomende studie moeten worden uitgevoerd om het effect van mogelijke interventies te meten. Pas daarna kan worden overgegaan tot het nemen van beleidsmaatregelen. Anders gezegd, deze studie kan in een latere fase leiden tot het ‘screenen’ van kandidaat-preventieve maatregelen. Eerder kan men niets zeggen over de mogelijke effectiviteit van deze maatregelen.

Summary

The call for this feasibility study (LNE/OL200800113/8068/M&G) stated that birth cohort studies bring calculation of the degree of association between causal factors and mother and childhood diseases within reach. The aims included evaluation of the following alternatives: (1) a birth cohort study specific for asthma and allergy (a new cohort or a continuation of the PIPO study – Prospective Project on the Influence of Perinatal Factors on the Occurrence of Asthma and Allergies); (2) a birth cohort study concerning the most relevant environment-related diseases; (3) an extended birth cohort study including the complete development of the child, with additional attention to other diseases but environment-related diseases. The authors decided to take also the options ‘new cohort’ or ‘continuation (and possible extension) of the PIPO study’ into consideration, in the case of the alternatives (2) and (3).

In a first phase, a thorough search for current, relevant European and non-European birth cohort studies was performed. The scientific literature was also searched in a selective way for additional data. Besides, an overview was given of a number of important measuring networks. The pros and cons of the six cohort variants were described and weighed against each other, based upon a number of evaluation criteria: scientific relevance, policy-making value, practical workability, cost, and compatibility with other cohorts. The future availability of a number of parents of children that had ever participated in the PIPO study was evaluated through qualitative research. The results of each of these study parts were presented and discussed in the full report. The main conclusions were presented as points of attention and recommendations.

The most important points of attention can be summarised as follows:

- (1) The results of the literature review and the inventarisation of the birth cohort studies reveal that many studies of this type are performed at many places. They show a great variety of characteristics regarding modes of recruitment and time of recruitment, population size, studied outcomes and exposures, and biological samples.
- (2) A birth cohort including well-documented measurements of exposures and health effects at regular time intervals is considered the best source of data for the study of causal associations between environmental factors, health outcomes, the natural history of a disease, and the identification of factors that can potentially play a role in future preventive measures.
- (3) Belgium has a number of measuring networks for environmental quality at its disposal that are suited for the estimation of exposures in a defined region. These networks are however less suited for measuring individual exposures.
- (4) Taking blood samples and installing a biobank offers the possibility to measure biological markers for individual exposures and health effects.
- (5) Preparing a birth cohort study requires a lot of work and time, and comprises three phases: (a) the first preparations, including elaboration of the research goals and development of the approach; (b) development and elaboration of the study design; (c) testing and validation. These three phases should be completed before the start of the study. Finally, all must be translated in terms of policy.
- (6) Different recruitment criteria for a birth cohort study can be taken into consideration based upon the research goals.

- (7) Experienced biostatisticians should calculate the desired population size before the start of the birth cohort study, taking a yearly drop-out (which is, on the other hand, difficult to estimate and little information on this subject is available), the planned follow-up time, the prevalence of the studied environmental factors, and the frequency of the health outcomes into account.
- (8) Different ways of data collection can be considered: home visits, questionnaires, diaries, taking biological samples, and medical examination.
- (9) To guarantee a smooth realisation of a birth cohort study it is most important to have qualified, experienced, and motivated personnel available. These persons should be well trained and should preferably remain involved in the study for as long as possible.
- (10) External data sources, such as 'Kind & Gezin', CLB, patient files, registers, measuring networks, and other members of a birth cohort consortium can be consulted, and these data can be coupled with the already collected data.
- (11) A fully considered data management system should focus on making the raw imported data suitable for coupled and cleaned data bases, ready for statistical analysis, and on guaranteeing the keeping of data in the future.
- (12) The results of a comparison of birth cohort variants were summarised in a matrix, wherein the weight factors of the different criteria depend on the points of view of the reader.
- (13) The qualitative part of the study reveals that the most important motivations for participation in a birth cohort study include family history for the studied disease and altruism. Time pressure, communication, the family situation, and the child's opinion on the study are factors influencing continuing participation in a birth cohort study. Providing financial incentives is in most cases not the reason to participate or not. The burden on the parents and their children should not be raised too high, in order not to endanger the positive attitude of the participants.

The recommendations resulting from this feasibility study can be summarised as follows:

- (1) Biomonitoring can be used for the validation of new techniques, such as GIS-based computer models for environmental exposures. For this reason new birth cohorts are preferably designed for regions where measuring stations are installed and make part of GIS projects.
- (2) An extended economic analysis is recommendable before starting a birth cohort study. Within a health economic framework the social interest and the priority given to the examined diseases should be defined.
- (3) Before starting a birth cohort study it is desirable to check the preparedness to participate among potential participants in an extended and methodologically optimised qualitative research project.
- (4) It is recommended to initiate collaboration within the framework of a national and/or international consortium in an early phase.
- (5) It is not recommended to aim at the most extended birth cohort study variants.
- (6) If the Flemish government takes a new, substantial initiative to start a birth cohort study, and on the condition that the available means are considerable and sufficient, we recommend study variant 2A (a new birth cohort concerning environment-related diseases). If on the other hand the means are rather limited, we recommend study variant 1B (a continuation of the PIPO cohort, specifically concerning environment, asthma, and allergy).
- (7) For diseases that become manifest in later life a birth cohort study is not recommendable, because of the complexity of the exposures and the difficult reconstruction of the exposures preceding the studied disease.

(8) A birth cohort study leads to identification of causal determinants / risk factors. This result cannot directly lead to formulating proposals for intervention measures. As soon as the results of a birth cohort study are known, an additional study should in principle be performed to measure the effect of possible interventions. Only thereafter intervention measures can be planned. In other words, this study can lead in a later phase to screening potential preventive measures. Before that time, nothing can be said about the possible efficiency of these measures.

Annex I Resultaten van het literatuuronderzoek

Zie ook sectie III.1.

- Alati R, Al Mamun A, Williams GM, O'Callaghan M, Najman JM, Bor W. *In utero* alcohol exposure and prediction of alcohol disorders in early adulthood: a birth cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:1009-1016.
- All Babies in Southeast Sweden (ABIS). www.liu.se/abis
- Almqvist C, Egmar AC, van Hage-Hamsten M, Berglund N, Pershagen G, Nordvall SL, *et al.* Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:800-806.
- ALSPAC. www.alspac.bristol.ac.uk
- Amsterdam Born Children and their Development (ABCD) cohort. www.abcd-study.nl
- Andersen GL, Irgens LM, Skranes J, Salvesen KA, Meberg A, Vik T. Is breech presentation a risk factor for cerebral palsy? A Norwegian birth cohort study. *Dev Med Child Neurol* 2009 May 11. [Epub ahead of print]
- Annett RD, Brody JL, Scherer DG, Perkett EA. Perception of risk associated with asthma research procedures among adolescents, parents, and pediatricians. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1138-1145.
- Araújo CL, Hallal PC, Nader GA, Menezes AM, Victora CG. Size at birth and height in early adolescence: a prospective birth cohort study. *Cad Saude Publica* 2008; 24:871-878.
- Asarnoj A, Ostblom E, Kull I, Lilja G, Pershagen G, Hedlin G, *et al.* Sensitization to inhalant allergens between 4 and 8 years of age is a dynamic process: results from the BAMSE birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:1507-1513.
- Baghurst PA, McMichael AJ, Tong S, Wigg NR, Vimpani GV, Robertson EF. Exposure to environmental lead and visual-motor integration at age 7 years: the Port Pirie Cohort Study. *Epidemiology* 1995; 6:104-109.
- Baghurst PA, McMichael AJ, Wigg NR, Vimpani GV, Robertson EF, Roberts RJ, *et al.* Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. The Port Pirie Cohort Study. *N Engl J Med* 1992; 327:1279-1284.
- Baghurst PA, Robertson EF, McMichael AJ, Vimpani GV, Wigg NR, Roberts RR. The Port Pirie Cohort Study: lead effects on pregnancy outcome and early childhood development. *Neurotoxicology* 1987; 8:395-401.
- Baghurst PA, Tong SL, McMichael AJ, Robertson EF, Wigg NR, Vimpani GV. Determinants of blood lead concentrations to age 5 years in a birth cohort study of children living in the lead smelting city of Port Pirie and surrounding areas. *Arch Environ Health* 1992; 47:203-210.
- Barr RD, Greenberg ML, Shaw AK, Mery L. The Canadian Childhood Cancer Surveillance and Control Program (CCCSCP): a status report. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(2 Suppl):518-519.
- Bellinger D, Leviton A, Needleman HL, Waternaux C, Rabinowitz M. Low-level lead exposure and infant development in the first year. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986; 8:151-161.
- Bellinger D, Leviton A, Waternaux A, Needleman H, Rabinowitz M. Longitudinal Analysis of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. *New Engl J Med* 1987; 316:1037-1043.

- Bellinger D, Leviton A, Waternaux C, Needleman H, Rabinowitz M. Low-level lead exposure, social class, and infant development. *Neurotoxicol Teratol* 1988; 10:497-503.
- Bellinger DC, Needleman HL, Leviton A, Waternaux C, Rabinowitz MB, Nichols ML. Early sensory-motor development and prenatal exposure to lead. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984; 6:387-402.
- Bellinger D, Sloman J, Leviton A, Rabinowitz M, Needleman HL, Waternaux C. Low-level lead exposure and children's cognitive function in the preschool years. *Pediatrics* 1991; 87:219-227.
- Bjerregaard P, Hansen JC. Effects of smoking and marine diet on birthweight in Greenland. *Arctic Med Res* 1996; 55:156-164.
- Bjerregaard P, Holm AL, Olesen I, Schnor O, Niclasen B. Ivaag - the Greenland Inuit Child Cohort: a preliminary report. June 2007. Centre for Health Research in Greenland, National Institute of Health, University of Southern Denmark, and Directorate of Health, Nuuk. <http://si-folkesundhed.dk/upload/2671-ivaag-the-greenland-inuit-child-cohort-a-preliminary-report.pdf>
- Born in Bradford (BIB). For a healthy future. www.borninbradford.nhs.uk
- Bornstein MH, Hahn CS, Bell C, Haynes OM, Slater A, Golding J, *et al.*; ALSPAC Study Team. Stability in cognition across early childhood. A developmental cascade. *Psychol Sci* 2006; 17:151-158.
- Bråbäck L, Forsberg B. Does traffic exhaust contribute to the development of asthma and allergic sensitization in children: findings from recent cohort studies. *Environmental Health* 2009, 8:17.
- Brauer M, Hoek G, Smit HA, de Jongste JC, Gerritsen J, Postma DS, *et al.* Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J* 2007, 29:879-888.
- Brody JL, Annett RD, Scherer DG, Perryman ML, Cofrin KM. Comparisons of adolescent and parent willingness to participate in minimal and above-minimal risk pediatric asthma research protocols. *J Adolesc Health* 2005; 37:229-235.
- Brown AS, Schaefer CA, Wyatt RJ, Goetz R, Begg MD, Gorman JM, *et al.* Maternal exposure to respiratory infections and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective birth cohort study. *Schizophrenia Bulletin* 2000; 26:287-295.
- Bukowski R, Malone FD, Porter FT, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, *et al.* Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *PLoS Med* 2009; 6:e1000061.
- Burr ML, Merrett TG, Dunstan FD, Maguire MJ. The development of allergy in high-risk children. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:1247-1253.
- Bynner J, Wadsworth M, Goldstein H, Maughan B, Lessof C, Michael R. Options for the design of the 2012 birth cohort study. 8th January 2009. www.longviewuk.com/pages/documents/NewCohort.pdf
- Bynner J, Wadsworth M, Goldstein H, Maughan B, Purdon S, Michael R, *et al.* Scientific case for a new birth cohort study. Report to the Research Resources Board of the Economic and Social Research Council. 16th October 2007. www.longviewuk.com/pages/reportsnew.shtml
- Bynner J, Wadsworth M, Goldstein H, Maughan B, Purdon S, Michael R, *et al.* Appendices to the report on the Scientific case for a new birth cohort study. Report to the Research Resources Board of the Economic and Social Research Council. 16th October 2007. www.longviewuk.com/pages/reportsnew.shtml
- Caldwell PH, Butow PN, Craig JC. Parents' attitudes to children's participation in randomized controlled trials. *J Pediatr* 2003; 142:554-559.

- CARE Study Group. Determination of maternal caffeine intakes associated with increased risk to the fetus. See www.birthcohorts.net/Cohort.Show.asp?cohortid=62
- CARE Study Group. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *BMJ* 2008; 337:a2332.
- Casteleyn C, Biot P, Viso A-C. From human biomarkers to human biomonitoring in environmental health in Europe. Highlights of the Conference held in Paris on November 4-5, 2008. *BEH* 2009; Special edition, June 16:2-5. www.invs.sante.fr/beh/2009/hs/160609/beh_bs_versiongb_la.pdf
- Caudri D, Wijga A, Gehring U, Smit HA, Brunekreef B, Kerkhof M, *et al.* Respiratory symptoms in the first 7 years of life and birth weight at term: the PIAMA Birth Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1078-1085.
- Charles MA, Breart G, Dellatolas G, Ducimetière P, Job-Spira N, Magnin G, *et al.* EDEN: a French study of pre and early post natal determinants of the child's development and health. *Pediatr Res* 2003; 53(Suppl):24A.
- Cheng S, Xu L, Nicholson PH, Tyllavsky F, Lyytikäinen A, Wang Q, *et al.* Low volumetric BMD is linked to upper-limb fracture in pubertal girls and persists into adulthood: a seven-year cohort study. *Bone* 2009 May 26. [Epub ahead of print]
- Chevrier C, Petit C, Limon G, Monfort C, Durand G, Cordier S. Urinary biomarkers for pesticide exposure in pregnant women of the Pelagie cohort study conducted in Brittany, France (2002-2006). *BEH* 2009; Special edition, June 16:18-22. www.invs.sante.fr/beh/2009/hs/160609/beh_bs_versiongb_la.pdf
- Children's Health and the Environment in the Faroes – Cohort 1. www.sdu.dk/health/IPH/environ/chef-project
- Children's Health and the Environment in the Faroes – Cohort 3. www.sdu.dk/health/IPH/environ/chef-project
- Colman I, Murray J, Abbott RA, Maughan B, Kuh D, Croudace TJ, *et al.* Outcomes of conduct problems in adolescence: 40 year follow-up of national cohort. *BMJ* 2009; 338: a2981.
- Cools M, Van Bever HP, Weyler JJ, Stevens WJ. Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen. *Allergy* 2000; 55:69-73.
- Cooper JD, Bird SM. UK bovine carcass meat consumed as burgers, sausages and other meat products: by birth cohort and gender. *J Cancer Epidemiol Prev* 2002; 7:49-57.
- Cooper JD, Bird SM. UK dietary exposure to BSE in head meat: by birth cohort and gender. *J Cancer Epidemiol Prev* 2002; 7:71-83.
- Cooper JD, Bird SM. Predicting incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease from UK dietary exposure to bovine spongiform encephalopathy for the 1940 to 1969 and post-1969 birth cohorts. *Int J Epidemiol* 2003; 32:784-791.
- Cusack C, Wu JQ, Lunsford-Wilkins B, Finch E, Henderson A, Smith J, *et al.* The Hanford Birth Cohort: autoimmune and cardiovascular disease in residents near the Hanford Nuclear Reservation. www.atsdr.cdc.gov/hanford/docs/New%20Hanford.pdf
- Damgaard IN, Jensen TK; Nordic Cryptorchidism Study Group, Petersen JH, Skakkebaek NE, Toppari J, Main KM. Risk factors for congenital cryptorchidism in a prospective birth cohort study. *PLoS ONE* 2008; 3:e3051.
- Davey Smith G, Hyppönen E, Power C, Lawlor DA. Offspring birth weight and parental mortality: prospective observational study and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2007; 166:160-169.

- de Beer M, van Eijsden M, Vrijkotte TG, Gemke RJ. Early growth patterns and cardiometabolic function at the age of 5 in a multiethnic birth cohort: the ABCD study. *BMC Pediatr* 2009; 9:23.
- Debes F, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, White RF, Grandjean P. Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol* 2006; 28:536-547.
- Den Hond E, Chovanova H, Dumez B, Keune H, Schoeters G, Teughels C, Van Campenhout K. Human biomonitoring in Flanders: some aspects related to study design, future, communication and ethics. *BEH* 2009; Special edition, June 16:9-13.
www.invs.sante.fr/beh/2009/hs/160609/beh_bs_versiongb_la.pdf
- Desager KN, Nelen V, Weyler JJ, De Backer WA. Sleep disturbance and daytime symptoms in wheezing school-aged children. *J Sleep Res* 2005; 14:77-82.
- Devereux G, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, Harbour PJ, et al. Low maternal vitamin E intake during pregnancy is associated with asthma in 5-year-old children. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:499-507.
- Dode MA, dos Santos Ida S. Risk factors for gestational diabetes mellitus in the birth cohort in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, 2004. *Cad Saude Publica* 2009; 25:1141-52. [Article in Portuguese]
- Dom S, Droste JH, Sariachvili MA, Hagendorens MM, Bridts CH, Stevens WJ, et al. The influence of parental educational level on the development of atopic sensitization, wheezing and eczema during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20:438-447.
- Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed (DONALD) Study. www.fke-do.de
- Douwes J, van Strien R, Doekes G, Smit J, Kerkhof M, Gerritsen J, et al. Does early indoor microbial exposure reduce the risk of asthma? The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1067-1073.
- Droste JH, Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Van Bever HP, Vermeire PA. Lung function measures and their relationship to respiratory symptoms in 7- and 8-year-old children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27:260-266.
- Droste JH, Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Vermeire PA, Van Bever HP. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1547-1553.
- Dumez B, Van Damme K, Casteleyn L. Research on ethics in two large Human Biomonitoring projects ECNIS and NewGeneris: a bottom up approach. *Environ Health* 2008; (7 Suppl 1):S7.
- Dwyer T. The Health of Australian Children. Research priorities for the coming decade. Murdoch Children's Research Institute.
www.aihw.gov.au/eventsdiary/ah06/presentations/terry_dwyer_keynote_address.pdf
- Dwyer T, Ponsonby AL, Newman NM, Gibbons LE. Prospective cohort study of prone sleeping position and sudden infant death syndrome. *Lancet* 1991; 337:1244-1247.
- EDEN. See www.birthcohorts.net/Cohort.Show.asp?cohortid=29
- Eggesbø M, Stigum H, Longnecker MP, Polder A, Aldrin M, Basso O, et al. Levels of hexachlorobenzene (HCB) in breast milk in relation to birth weight in a Norwegian cohort. *Environ Res* 2009 Apr 30. [Epub ahead of print]
- Eggleston PA, Diette G, Lipsett M, Lewis T, Tager I, McConnell R, et al. Lessons Learned for the Study of Childhood Asthma from the Centers for Children's Environmental Health and Disease Prevention Research. *Environ Health Perspect* 2005; 113:1430-1436.

ELFE. www.elfe.ined.fr

- Eller E, Roll S, Chen CM, Herbarth O, Wichmann HE, von Berg A, *et al.*; Working Group of GA²LEN – Work Package 1.5 Birth Cohorts. Meta-analysis of determinants for pet ownership in 12 European birth cohorts on asthma and allergies: a GA²LEN initiative. *Allergy* 2008; 63:1491-1498.
- Elliott J, Shepherd P. Cohort profile: 1970 British Birth Cohort (BCS70). *Int J Epidemiol* 2006; 35:836-843.
- Ellwood P, Williams H, Aït-Khaled N, Björkstén B, Robertson C; ISAAC Phase III Study Group. Translation of questions: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) experience. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13:1174-1182.
- Ernhart CB. A critical review of low-level prenatal lead exposure in the human: 2. Effects on the developing child. *Reprod Toxicol* 1992; 6:21-40.
- Ernhart CB. A critical review of low-level prenatal lead exposure in the human: 1. Effects on the fetus and newborn. *Reprod Toxicol* 1992; 6:9-19.
- Eskenazi B, Gladstone EA, Berkowitz GS, Drew CH, Faustman EM, Holland NT, *et al.* Methodologic and logistic issues in conducting longitudinal birth cohort studies: lessons learned from the Centers for Children's Environmental Health and Disease Prevention Research. *Environ Health Perspect* 2005; 113:1419-1429.
- European Birth Cohorts. www.birthcohorts.net
- Fallon UB, Murphy AW, Majawit E, O'Riordan C, Bury G, O'Mahony D, *et al.*; Lifeways Cross Generation Cohort Study Steering Group. Primary care utilisation rates in pre-school children. *Ir Med J* 2007; 100:Suppl 23-27.
- Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. Prenatal exposure to perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS) and maternally reported developmental milestones in infancy. *Environ Health Perspect* 2008; 116:1391-1395.
- Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 2007; 115:1677-1682.
- Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. Fetal growth indicators and perfluorinated chemicals: a study in the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol* 2008; 168:66-72.
- Fergusson DM. The Christchurch Health and Development Study: an overview and some key findings. New Zealand Ministry of Social Development. Social Policy Journal of New Zealand 1998; 10. www.msd.govt.nz/about-msd-and-our-work/publications-resources/journals-and-magazines/social-policy-journal/spj10/christchurch-health-and-development-study.html
- Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Recurrence of major depression in adolescence and early adulthood, and later mental health, educational and economic outcomes. *Br J Psychiatry* 2007; 191:335-342.
- Fergusson DM, Fergusson JE, Horwood LJ, Kinzett NG. A longitudinal study of dentine lead levels, intelligence, school performance and behaviour. Part I. Dentine lead levels and exposure to environmental risk factors. *J Child Psychol Psychiatry* 1988; 29:781-792.
- Fergusson DM, Fergusson JE, Horwood LJ, Kinzett NG. A longitudinal study of dentine lead levels, intelligence, school performance and behaviour. Part II. Dentine lead and cognitive ability. *J Child Psychol Psychiatry* 1988; 29:793-809.
- Fergusson DM, Fergusson JE, Horwood LJ, Kinzett NG. A longitudinal study of dentine lead levels, intelligence, school performance and behaviour. Part III. Dentine lead levels and attention/activity. *J Child Psychol Psychiatry* 1988; 29:811-824.

- Fergusson DM, Horwood LJ. The Christchurch Health and Development Study: review of findings on child and adolescent mental health. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35:287-296.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM, Beautrais AL. Subthreshold depression in adolescence and mental health outcomes in adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:66-72.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT, Lawton JM. The Christchurch Child Development Study: a review of epidemiological findings. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1989; 3:302-325.
- Fernandez MF, Sunyer J, Grimalt J, Rebagliato M, Ballester F, Ibarluzea J, *et al.* The Spanish Environment and Childhood Research Network (INMA study). *Int J Hyg Environ Health* 2007; 210:491-493.
- Fitzsimon N, Fallon U, O'Mahony D, Loftus BG, Bury G, Murphy AW, *et al.*; Lifeways Cross Generation Cohort Study Steering Group. Mothers' dietary patterns during pregnancy and risk of asthma symptoms in children at 3 years. *Ir Med J* 2007; 100:Suppl 27-32.
- Gale CR, Martyn CN. Birth weight and later risk of depression in a national birth cohort. *Br J Psychiatry* 2004; 184:28-33.
- Gammelgaard A, Knudsen LE, Bisgaard H. Perceptions of parents on the participation of their infants in clinical research. *Arch Dis Child* 2006; 91:977-980.
- Geerts CC, Grobbee DE, van der Ent CK, de Jong BM, van der Zalm MM, van Putte-Katier N, *et al.* Tobacco smoke exposure of pregnant mothers and blood pressure in their newborns: results from the wheezing illnesses study Leidsche Rijn birth cohort. *Hypertension* 2007; 50:572-578.
- Generation R. www.generationr.nl
- Generation XXI. See www.birthcohorts.net/Cohort.Show.asp?cohortid=32
- Gern JE, Visness CM, Gergen PJ, Wood RA, Bloomberg GR, O'Connor GT, *et al.* The Urban Environment and Childhood Asthma (URECA) birth cohort study: design, methods, and study population. *BMC Pulm Med* 2009; 9:17.
- Gezondheidsraad. Astma, allergie en omgevingsfactoren. Publicatienr. 2007/15. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007. www.gr.nl/pdf.php?ID=1554&p=1
- GINI. www.gsf.de/epi/de/index_ag_unm_epi.htm
- Glendon G, Frost CJ, Andrulis IL, Hanna D, John EM, Phipps AI, *et al.* A qualitative study evaluating parental attitudes towards the creation of a female youth cohort (LEGACY) in the Breast Cancer Family Registry. *Psycho-Oncology* 2009 May 5. [Epub ahead of print]
- Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN). www.ga2len.net
- Grandjean P, Weihe P, Jorgensen PJ, Clarkson T, Cernichiari E, Videro T. Impact of maternal seafood diet on fetal exposure to mercury, selenium, and lead. *Arch Environ Health* 1992; 47:185-195.
- Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F. Cognitive performance of children prenatally exposed to 'safe' levels of methylmercury. *Environ Res* 1998; 77:165-172.
- Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, *et al.* Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19:417-428.
- Guldner L, Monfort C, Rouget F, Garlantezec R, Cordier S. Maternal fish and shellfish intake and pregnancy outcomes: a prospective cohort study in Brittany, France. *Environ Health* 2007; 6:33.
- Günther AL, Buyken AE, Kroke A. Protein intake during the period of complementary feeding and early childhood and the association with body mass index and percentage body fat at 7 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1626-1633.

- Guralnik JM, Butterworth S, Patel K, Mishra G, Kuh D. Reduced midlife physical functioning among never married and childless men: evidence from the 1946 British Birth Cohort Study. *Aging Clin Exp Res* 2009; 21:174-181.
- Håberg SE, Nafstad P, Nystad W, Magnus P. Genetics and gene-environment interactions in atopic diseases. The Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Hum Hered* 2008; 65:195-198.
- Hack M, Taylor HG, Drotar D, Schluchter M, Cartar L, Andreias L, *et al.* Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs of school-aged children born with extremely low-birth-weight in the 1990s. *JAMA* 2005; 294:318-325.
- Hack M, Taylor HG, Klein N, Mercuri-Minich N. Functional limitations and special health care needs of 10- to 14-year-old children weighing less than 750 grams at birth. *Pediatrics* 2000; 106:554-560.
- Hagendorens MM, Bridts CH, Lauwers K, van Nuijs S, Ebo DG, Vellinga A, *et al.* Perinatal risk factors for sensitization, atopic dermatitis and wheezing during the first year of life (PIPO study). *Clin Exp Allergy* 2005; 35:733-740.
- Harlap S, Davies AM, Deutsch L, Calderon-Margalit R, Manor O, Paltiel O, *et al.* The Jerusalem Perinatal Study cohort, 1964-2005: methods and a review of the main results. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21:256-273.
- Harlap S, Davies AM, Grover NB, Prywes R. The Jerusalem perinatal study: the first decade 1964-73. *Isr J Med Sci* 1977; 13:1073-1091.
- Haugen M, Meltzer HM, Brantsaeter AL, Mikkelsen T, Osterdal ML, Alexander J, *et al.* Mediterranean-type diet and risk of preterm birth among women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa): a prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87:319-324.
- Head RF, Gilthorpe MS, Byrom A, Ellison GT. Cardiovascular disease in a cohort exposed to the 1940-45 Channel Islands occupation. *BMC Public Health* 2008; 8:303.
- Healthy Child Manitoba. 1997 Manitoba Birth Cohort Study: description and preliminary findings. November 2004. www.gov.mb.ca/healthychild/ecd/cohort_study_prelim.pdf
- Healthy Habits for Two (HHf2). See www.birthcohorts.net/Cohort.Show.asp?cohortid=20
- Heinrich J, Bolte G, Hölscher B, Douwes J, Lehmann I, Fahlbusch B, *et al.*; LISA Study Group. Allergens and endotoxin on mothers' mattresses and total immunoglobulin E in cord blood of neonates. *Eur Respir J* 2002; 20:617-623.
- Helgesson G, Hansson MG, Ludvigsson J, Swartling U. Practical matters, rather than lack of trust, motivate non-participation in a long-term cohort trial. *Pediatr Diabetes* 2009 Feb 25. [Epub ahead of print]
- Hertz-Picciotto I, Trnovec T, Kocan A, Charles M, Ciznar P, Langer P, *et al.* PCBs and early childhood development in Slovakia: study design and background. *Fresenius Environ Bull* 2003; 12:208-214. <http://childrenslovakia.ucdavis.edu>
- Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, *et al.* Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 2007; 369:578-585.
- Hofman A, Jaddoe VW, Mackenbach JP, Moll HA, Snijders RF, Steegers EA, *et al.* Growth, development and health from early fetal life until young adulthood: the Generation R Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004; 18:61-72.
- Hui LL, Schooling CM, Leung SS, Mak KH, Ho LM, Lam TH, *et al.* Birth weight, infant growth, and childhood body mass index: Hong Kong's children of 1997 birth cohort. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162:212-218.

- Human Milk Study (HUMIS). Norwegian Institute of Public Health. See www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez
- Huus K, Brekke HK, Ludvigsson JF, Ludvigsson J. Relationship of food frequencies as reported by parents to overweight and obesity at 5 years. *Acta Paediatr* 2009; 98:139-143.
- Hyppönen E, Smith GD, Power C. Effects of grandmothers' smoking in pregnancy on birth weight: intergenerational cohort study. *BMJ* 2003; 327:898.
- Infancia y Medio Ambiente (INMA). The Spanish Environment and Childhood Research Network. <http://inma.imim.es>
- Institut de Veille Sanitaire (InVS). Human biomonitoring and environmental health. *BEH* 2009; Special edition, June 16:1-27. www.invs.sante.fr/beh/2009/hs/160609/beh_bs_versiongb_la.pdf
- IVAAQ. See www.birthcohorts.net/Cohort.Show.asp?cohortid=40
- Jaddoe VW, Bakker R, van Duijn CM, van der Heijden AJ, Lindemans J, Mackenbach JP, *et al.* The Generation R Study Biobank: a resource for epidemiological studies in children and their parents. *Eur J Epidemiol* 2007; 22:917-923.
- Jaddoe VW, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EA, Tiemeier H, Verhulst FC, *et al.* The Generation R Study: design and cohort profile. *Eur J Epidemiol* 2006; 21:475-84.
- Jaddoe VW, van Duijn CM, van der Heijden AJ, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EA, *et al.* The Generation R Study: design and cohort update until the age of 4 years. *Eur J Epidemiol* 2008; 23:801-811.
- Järvelin M-R, Elliott P, Kleinschmidt I, Martuzzi M, Grundy C, Hartikainen A-L, *et al.* Ecological and individual predictors of birthweight in a Northern Finland birth cohort 1986. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997; 11:298-312.
- Jones GT, Power C, Macfarlane GJ. Adverse events in childhood and chronic widespread pain in adult life: Results from the 1958 British Birth Cohort Study. *Pain* 2009; 143:92-96.
- Kajantie E, Barker DJ, Osmond C, Forsén T, Eriksson JG. Growth before 2 years of age and serum lipids 60 years later: the Helsinki Birth Cohort study. *Int J Epidemiol* 2008; 37:280-289.
- Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Barbaresi WJ. The forgotten learning disability: epidemiology of written-language disorder in a population-based birth cohort (1976-1982), Rochester, Minnesota. *Pediatrics* 2009; 123:1306-1313.
- Kaufman D, Geller G, Leroy L, Murphy J, Scott J, Hudson K. Ethical implications of including children in a large biobank for genetic-epidemiologic research: a qualitative study of public opinion. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008; 148C:31-39.
- Keil T, Kulig M, Simpson A, Custovic A, Wickman M, Kull I, *et al.*; Working Group of GA²LEN-WP 1.5 'Birth Cohorts'. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: I. Comparison of study designs – a GA²LEN initiative. *Allergy* 2006; 61:221-228.
- Keil T, Kulig M, Simpson A, Custovic A, Wickman M, Kull I, *et al.*; the working group of GA²LEN-WP 1.5 Birth Cohorts. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: II. Comparison of outcomes and exposures – a GA²LEN initiative. *Allergy* 2006; 61:1104-1111.
- Kerkhof M, Wijga AH, Brunekreef B, Smit HA, de Jongste JC, Aalberse RC, *et al.* Effects of pets on asthma development up to 8 years of age: the PIAMA study. *Allergy* 2009 Feb 24. [Epub ahead of print]
- Kimmel CA, Collman GW, Fields N, Eskenazi B. Lessons learned for the National Children's Study from the National Institute of Environmental Health Sciences / U.S. Environmental Protection

- Agency Centers for Children's Environmental Health and Disease Prevention Research. *Environ Health Perspect* 2005; 113:1414-1418.
- Kogevinas M, Nybo Andersen A-M, Olsen J. Collaboration is needed to co-ordinate European birth cohort studies. *Int J Epidemiol* 2004; 33:1172-1173.
- Kolossa-Gehring M, Becker K. UBA's Health related environmental monitoring in Germany. *BEH* 2009; Special edition, June 16:6-8. www.invs.sante.fr/beh/2009/hs/160609/beh_bs_versiongb_la.pdf
- Kozyrskyj AL, Hayglass KT, Sandford AJ, Paré PD, Chan-Yeung M, Becker AB. A novel study design to investigate the early-life origins of asthma in children (SAGE study). *Allergy* 2009 Mar 26. [Epub ahead of print]
- Kroke A, Manz F, Kersting M, Remer T, Sichert-Hellert W, Alexy U, *et al.* The DONALD Study. History, current status and future perspectives. *Eur J Nutr* 2004; 43:45-54.
- Kuh D, Hardy R, Butterworth S, Okell L, Richards M, Wadsworth M, *et al.* Developmental origins of midlife physical performance: evidence from a British Birth Cohort. *Am J Epidemiol* 2006; 164:110-121.
- Kummeling I, Thijs C, Penders J, Snijders BEP, Stelma F, Reimerink J, *et al.* Etiology of atopy in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Ped Allergy Immunol* 2005; 16: 679-684.
- Kwok MK, Schooling CM, Ho LM, Leung SS, Mak KH, McGhee SM, *et al.* Early life second-hand smoke exposure and serious infectious morbidity during the first 8 years: evidence from Hong Kong's 'Children of 1997' birth cohort. *Tob Control* 2008;17:263-270.
- Landrigan PJ, Trasande L, Thorpe LE, Gwynn C, Lioy PJ, D'Alton ME, *et al.* The National Children's Study: a 21-year prospective study of 100,000 American children. *Pediatrics* 2006; 118:2173-2186.
- Langenberg C, Kuh D, Wadsworth ME, Brunner E, Hardy R. Social circumstances and education: life course origins of social inequalities in metabolic risk in a prospective national birth cohort. *Am J Public Health* 2006; 96:2216-2221.
- Latta LC, Dick R, Parry C, Tamura GS. Parental responses to involvement in rounds on a pediatric inpatient unit at a teaching hospital: a qualitative study. *Acad Med* 2008; 83:292-297.
- Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A, Koletzko S, Gruebl A, von Berg A, *et al.*; GINI Study Group. Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life--results from the GINI-birth cohort study. *J Pediatr* 2004; 144:602-607.
- Lawlor DA, Andersen AM, Batty GD. Birth cohort studies: past, present and future. *Int J Epidemiol* 2009;38:897-902.
- Li J, Vestergaard M, Obel C, Precht DH, Christensen J, Lu M, *et al.* Prenatal stress and epilepsy in later life: a nationwide follow-up study in Denmark. *Epilepsy Res* 2008; 81:52-57.
- Li J, Vestergaard M, Obel C, Precht DH, Christensen J, Lu M, *et al.* Prenatal Stress and Cerebral Palsy: A Nationwide Cohort Study in Denmark. *Psychosom Med* 2009 May 29. [Epub ahead of print]
- Lifeways Cross-Generation Cohort Study. See www.birthcohorts.net/Cohort.Show.asp?cohortid=42
- LISA: Influences of life-style related factors on the immune system and the development of allergies in childhood. www.gsf.de/epi/de/index_ag_unm_epi.htm
- Lung FW, Shu BC, Chiang TL, Lin SJ. Twin-singleton influence on infant development: a national birth cohort study. *Child Care Health Dev* 2009; 35:409-418.
- Maayan-Metzger A, Kedem-Friedrich P, Kuint J. Motivations of mothers to enroll their newborn infants in general clinical research on well-infant care and development. *Pediatrics* 2008; 121:e590-596.

- Mai XM, Neuman A, Ostblom E, Pershagen G, Nordvall L, Almqvist C, *et al.* Symptoms to pollen and fruits early in life and allergic disease at 4 years of age. *Allergy* 2008; 63:1499-1504.
- Maloney T. The effects of in-school and in-tertiary employment on academic achievement and labour market transitions: evidence from the Christchurch Health and Development Study. Report to the Labour Market Policy Group, New Zealand Department of Labour, 12 February 2004. www.dol.govt.nz/PDFs/EffectsOfEmployment.pdf
- Marie D, Fergusson DM, Boden JM. Links between ethnic identification, cannabis use and dependence, and life outcomes in a New Zealand birth cohort. *Aust N Z J Psychiatry* 2008; 42:780-788.
- Martin J, Bynner J, Kalton G, Boyle, P, Goldstein H, Gayle V, *et al.* Strategic review of panel and cohort studies. Report to the Research Resources Board of the Economic and Social Research Council. 31th January 2006. www.longviewuk.com/pages/reportsnew.shtml
- Martin J, Bynner J, Kalton G, Boyle, P, Goldstein H, Gayle V, *et al.* Appendices to the Strategic review of panel and cohort studies. Report to the Research Resources Board of the Economic and Social Research Council. 31th January 2006. www.longviewuk.com/pages/documents/ReviewofPanelandCohortStudies-Appendix27.04.06.pdf
- Matijasevich A, Victora CG, Golding J, Barros FC, Menezes AM, Araujo CL, *et al.* Socioeconomic position and overweight among adolescents: data from birth cohort studies in Brazil and the UK. *BMC Public Health* 2009; 9:105.
- Maule MM, Merletti F, Pastore G, Magnani C, Richiardi L. Effects of maternal age and cohort of birth on incidence time trends of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:347-351.
- McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Collins J, Heatlie H, Frischer M, *et al.* Siblings, multiple births, and the incidence of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands general practice research database. *Thorax* 2001; 56:758-762.
- McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Collins J, Heatlie H, Frischer M, *et al.* Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:43-50.
- McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:827-832.
- McMichael AJ, Baghurst PA, Robertson EF, Vimpani GV, Wigg NR. The Port Pirie cohort study. Blood lead concentrations in early childhood. *Med J Aust* 1985; 143:499-503.
- McMichael AJ, Baghurst PA, Vimpani GV, Wigg NR, Robertson EF, Tong S. Tooth lead levels and IQ in school-age children: the Port Pirie Cohort Study. *Am J Epidemiol* 1994; 140:489-499.
- McMichael AJ, Baghurst PA, Wigg NR, Vimpani GV, Robertson EF, Roberts RJ. Port Pirie Cohort Study: environmental exposure to lead and children's abilities at the age of four years. *N Engl J Med* 1988; 319:468-475.
- Meirik O. Cohort and case-control studies. Geneva Foundation for Medical Education and Research, 2008. www.gfmer.ch/Books/Reproductive_health/Cohort_and_case_control_studies.html
- Methyr Allergy Study. See www.birthcohorts.net/Cohort.Show.asp?cohortid=44
- Moore K, Manlove J, Richter K, Halle T, Le Menestrel S, Zaslow M, *et al.*; Child Trends, Inc. The Early Childhood Longitudinal Study, Birth Cohort 2000 (ECLS-B). A birth cohort study: conceptual and design considerations and rationale. U.S. Department of Education, Office of Educational

- Research and Improvement, National Center for Education Statistics, Working Paper Series, January 1999. <http://nces.ed.gov/pubs99/199901.pdf>
- Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Kiyohara C, Ohya Y, Fukushima W, *et al.*; Osaka Maternal and Child Health Study Group. Breastfeeding and atopic eczema in Japanese infants: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20:234-241.
- Negele K, Heinrich J, Borte M, von Berg A, Schaaf B, Lehmann I, *et al.*; LISA Study Group. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:48-54.
- NFBC 1986. <http://kelo.oulu.fi/NFBC>
- Nickel R, Niggemann B, Grüber C, Kulig M, Wahn U, Lau S. How should a birth cohort study be organised? Experience from the German MAS cohort study. *Paediatr Respir Rev* 2002; 3:169-176.
- Niedhammer I, O'Mahony D, Daly S, Morrison J, Kelleher C; the Lifeways Cross-Generation Cohort Study Steering Group. Occupational predictors of pregnancy outcomes in Irish working women in the Lifeways cohort. *BJOG* 2009 Apr 7. [Epub ahead of print]
- Niegel S, Ystrom E, Hagtvet KA, Vollrath ME. Difficult temperament, breastfeeding, and their mutual prospective effects: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *J Dev Behav Pediatr* 2008; 29:458-462.
- Oldroyd JC, Heald A, Bansal N, Vyas A, Siddals K, Gibson M, *et al.* Inflammatory markers and growth in South Asian and European origin infants in Britain: The Manchester Children's Growth and Vascular Health Study. *Atherosclerosis* 2009 Apr 5. [Epub ahead of print]
- Olsen J, Frische G, Poulsen AO, Kirchheiner H. Changing smoking, drinking, and eating behaviour among pregnant women in Denmark. Evaluation of a health campaign in a local region. *Scand J Soc Med* 1989; 17:277-280.
- Olsen J, Melbye M, Olsen SF, Sørensen TI, Aaby P, Andersen AM, *et al.* The Danish National Birth Cohort. Its background, structure and aim. *Scand J Public Health* 2001; 29:300-307. www.bsmb.dk
- O'Mahony D, Fallon UB, Hannon F, Kloeckner K, Avalos G, Murphy AW, *et al.*; Lifeways Cross Generation Cohort Study Steering Group. The Lifeways Cross-Generation Study: design, recruitment and data management considerations. *Ir Med J* 2007; 100:Suppl 3-6.
- Osler M, Nordentoft M, Andersen AM. Birth dimensions and risk of depression in adulthood: cohort study of Danish men born in 1953. *Br J Psychiatry* 2005; 186:400-403.
- Ownby DR, Johnson CC. Exposure to dogs and cats in the first year of life: large prospective birth cohort studies directly evaluating the effects of early life cat and dog exposure. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3. www.medscape.com/viewarticle/464830_2
- Parsons S, Bynner J. Measuring basic skills for longitudinal study. The design and development of instruments for use with cohort members in the age 34 follow-up in the 1970 British Cohort Study (BCS70). Research report, National Research and Development Centre (NRDC), October 2005. www.nrdc.org.uk
- Pearce MS, Relton CL, Parker L, Unwin NC. Sex differences in the association between infant feeding and blood cholesterol in later life: the Newcastle thousand families cohort study at age 49-51 years. *Eur J Epidemiol* 2009 May 29. [Epub ahead of print]
- Pélagie Cohort Study (Bretagne). See www.birthcohorts.net/Cohort.Show.asp?cohortid=22
- Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, *et al.* Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007; 56:661-667.

- Phipatanakul W, Celedón JC, Sredl DL, Weiss ST, Gold DR. Mouse exposure and wheeze in the first year of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:593-599.
- PIAMA. See www.birthcohorts.net/Cohort.Show.asp?cohortid=45
- Polder A, Skaare JU, Skjerve E, Løken KB, Eggesbø M. Levels of chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls in Norwegian breast milk (2002-2006), and factors that may predict the level of contamination. *Sci Total Environ* 2009 May 18. [Epub ahead of print]
- Ponsonby AL, Dwyer T, Kasl SV, Cochrane JA, Newman NM. An assessment of the impact of public health activities to reduce the prevalence of the prone sleeping position during infancy: the Tasmanian Cohort Study. *Prev Med* 1994; 23:402-408.
- Ponsonby AL, Brown SA, Kearns LS, MacKinnon JR, Scotter LW, Cochrane JA, *et al.* The association between maternal smoking in pregnancy, other early life characteristics and childhood vision: the Twins Eye Study in Tasmania. *Ophthalmic Epidemiol* 2007; 14:351-359.
- Power C, Elliott J. Cohort profile: 1958 British birth cohort (National Child Development Study). *Int J Epidemiol* 2006; 35:34-41.
- Rabinowitz M, Leviton A, Needleman H, Bellinger D, Waternaux C. Environmental correlates of infant blood lead levels in Boston. *Environ Res* 1985; 38:96-107.
- Rahman A, Vahter M, Smith AH, Nermell B, Yunus M, El Arifeen S, *et al.* Arsenic exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study in Bangladesh. *Am J Epidemiol* 2009; 169:304-312.
- Ramón R, Ballester F, Rebagliato M, Ribas N, Torrent M, Fernández M, *et al.*; Red INMA. The Environment and Childhood Research Network ('INMA' network): study protocol. [Article in Spanish] *Rev Esp Salud Publica* 2005; 79:203-220.
- Raynor P; Born in Bradford Collaborative Group. Born in Bradford, a cohort study of babies born in Bradford, and their parents: protocol for the recruitment phase. *BMC Public Health* 2008; 8:327.
- Rebhan B, Kohlhuber M, Schwegler U, Fromme H, Abou-Dakn M, Koletzko BV. Breastfeeding duration and exclusivity associated with infants' health and growth: data from a prospective cohort study in Bavaria, Germany. *Acta Paediatr* 2009; 98:974-980.
- Rebordosa C, Kogevinas M, Sørensen HT, Olsen J. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2008; 37:583-590.
- Rhea study – Mother Child Cohort in Crete. <http://rhea.med.uoc.gr>
- Ribas-Fitó N, Ramón R, Ballester F, Grimalt J, Marco A, Olea N, *et al.* Child health and the environment: the INMA Spanish Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006; 20:403-410.
- Richards M, Hardy R, Kuh D, Wadsworth ME. Birth weight and cognitive function in the British 1946 birth cohort: longitudinal population based study. *BMJ* 2001; 322:199-203.
- Richards M, Strachan D, Hardy R, Kuh D, Wadsworth M. Lung function and cognitive ability in a longitudinal birth cohort study. *Psychosom Med* 2005; 67:602-608.
- Richter LM, Norris SA, De Wet T. Transition from Birth to Ten to Birth to Twenty: the South African cohort reaches 13 years of age. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004; 18:290-301.
- Richter LM, Panday S, Norris SA. Factors influencing enrolment: A case study from Birth to Twenty, the 1990 birth cohort in Soweto-Johannesburg. *Eval Program Plann* 2008 Dec 11. [Epub ahead of print]
- Richter LM, Yach D, Cameron N, Griesel RD, de Wet T. Enrolment into Birth to Ten (BTT): population and sample characteristics. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1995; 9:109-120.

- Robinson SM, Marriott LD, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Inskip HM, *et al.*; Southampton Women's Survey Study Group. Variations in infant feeding practice are associated with body composition in childhood: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 May 12. [Epub ahead of print]
- Sabet F, Richter LM, Ramchandani PG, Stein A, Quigley MA, Norris SA. Low birthweight and subsequent emotional and behavioural outcomes in 12-year-old children in Soweto, South Africa: findings from Birth to Twenty. *Int J Epidemiol* 2009 May 11. [Epub ahead of print]
- Saigal S, Stoskopf B, Boyle M, Paneth N, Pinelli J, Streiner D, *et al.* Comparison of current health, functional limitations, and health care use of young adults who were born with extremely low birth weight and normal birth weight. *Pediatrics* 2007; 119:e562-73.
- Salines G, Ledrans M, Cordier S, Leridon H. Integrating research and surveillance activities in a National Action Plan: The Efese Birth Cohort Project and the French Nehap. *Epidemiology* 2005; 16:S44-S45.
- Samelson EJ, Zhang Y, Kiel DP, Hannan MT, Felson DT. Effect of birth cohort on risk of hip fracture: age-specific incidence rates in the Framingham Study. *Am J Public Health* 2002; 92:858-862.
- Sariachvili M, Droste J, Dom S, Wieringa M, Hagendorens M, Stevens W, *et al.* Early exposure to solid foods and the development of eczema in children up to 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* July 1, 2009. [Epub ahead of print]
- Sariachvili M, Droste J, Dom S, Wieringa M, Vellinga A, Hagendorens M, *et al.* Is breast feeding a risk factor for eczema during the first year of life? *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18:410-417.
- Sayers S, Singh G, Mackerras D, Lawrance M, Gunthorpe W, Jamieson L, *et al.* Australian Aboriginal Birth Cohort study: follow-up processes at 20 years. *BMC Int Health Hum Rights* 2009; 9:23.
- Scherer DG, Brody JL, Annett RD, Hetter J, Roberts LW, Cofrin KM. Financial compensation to adolescents for participation in biomedical research: adolescent and parent perspectives in seven studies. *J Pediatr* 2005; 146:552-558.
- Schnabel E, Sausenthaler S, Brockow I, Liese J, Herbarth O, Michael B, *et al.*; for the LISA Study Group. Burden of otitis media and pneumonia in children up to 6 years of age: results of the LISA birth cohort. *Eur J Pediatr* 2009 Jan 23. [Epub ahead of print]
- SEATON. See www.birthcohorts.net/Cohort.Show.asp?cohortid=46
- Sepa A, Frodi A, Ludvigsson J. Could parenting stress and lack of support/confidence function as mediating mechanisms between certain environmental factors and the development of autoimmunity in children?: a study within ABIS. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 958:431-435.
- Shilling V, Young B. How do parents experience being asked to enter a child in a randomised controlled trial? *BMC Med Ethics* 2009; 10:1.
- Slama R, Morgenstern V, Cyrus J, Zutavern A, Herbarth O, Wichmann H-E, *et al.*, the LISA Study Group. Traffic-related atmospheric pollutants levels during pregnancy and offspring's term birth weight: a study relying on a land-use regression exposure model. *Environm Health Persp* 2007; 115:1283-1292.
- Snijders BE, Thijs C, van Ree R, van den Brandt PA. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2008; 122:e115-22.
- Stahl A, Kroke A, Bolzenius K, Manz F. Relation between hydration status in children and their dietary profile - results from the DONALD study. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61:1386-1392.

- Steer CD, Emond AM, Golding J, Sandhu B. The variation in stool patterns from 1 to 42 months: a population-based observational study. *Arch Dis Child* 2009; 94:231-233.
- Stockholm Children Allergy and Environmental Prospective Birth Cohort Study (BAMSE). www.euro.who.int/eehc/implementation/20050623_5
- Stolt UG, Helgesson G, Liss PE, Svensson T, Ludvigsson J. Information and informed consent in a longitudinal screening involving children: a questionnaire survey. *Eur J Hum Genet* 2005; 13:376-383.
- Stranger M, Bencs J, de Hoog J, Vandervaeren E, Vellinga A, Weyler J, *et al.* Methodologie ter inschatting van de impact van PM2.5 en gassen tot de ontwikkeling van astma en allergie bij jonge volwassenen, AWI, Flanders, 2001-2003.
- Suellentrop K, Morrow B, Williams L, D'Angelo D; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Monitoring progress toward achieving Maternal and Infant Healthy People 2010 objectives – 19 states, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2000-2003. *MMWR Surveill Summ* 2006; 55:1-11.
- Tait AR, Voepel-Lewis T, Malviya S. Participation of children in clinical research: factors that influence a parent's decision to consent. *Anesthesiology* 2003; 99:819-825.
- The Norwegian Mother and Child Cohort Study. www.fhi.no/tema/morogbarn
- The Norwegian Mother and Child Cohort Study. Protocol. Norwegian Institute of Public Health. www.fhi.no/dav/D66DB9C31F.pdf
- Thomas K, Harrison G, Zammit S, Lewis G, Horwood J, Heron J, *et al.* Association of measures of fetal and childhood growth with non-clinical psychotic symptoms in 12-year-olds: the ALSPAC cohort. *Br J Psychiatry* 2009; 194:521-526.
- Thorne C, Semenenko I, Pilipenko T, Malyuta R; Ukraine European Collaborative Study Group. Progress in prevention of mother-to-child transmission of HIV infection in Ukraine: results from a birth cohort study. *BMC Infect Dis* 2009;9:40.
- TI-MOUN (Guadeloupe). See www.birthcohorts.net/Cohort.Show.asp?cohortid=25
- Tovey ER, Almqvist C, Li Q, Crisafulli D, Marks GB. Nonlinear relationship of mite allergen exposure to mite sensitization and asthma in a birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:114-118.
- Trasande L, Cronk C, Durkin M, Weiss M, Schoeller DA, Gall EA, *et al.* Environment and obesity in the National Children's Study. *Environ Health Perspect* 2009; 117:159-166.
- Trasande L, Cronk CE, Leuthner SR, Hewitt JB, Durkin MS, McElroy JA, *et al.* The National Children's Study and the children of Wisconsin. *WMJ* 2006; 105:50-54.
- Turner SW, Craig LC, Harbour PJ, Forbes SH, McNeill G, Seaton A, *et al.* Spirometry in 5-year-olds- validation of current guidelines and the relation with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:1144-1151.
- Tzoulaki I, Jarvelin MR, Hartikainen AL, Leinonen M, Pouta A, Paldanius M, *et al.* Size at birth, weight gain over the life course, and low-grade inflammation in young adulthood: northern Finland 1966 Birth Cohort study. *Eur Heart J* 2008; 29:1049-1056.
- Van Bever HP, Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Fortuin M, Vermeire PA. Croup and recurrent croup: their association with asthma and allergy. An epidemiological study on 5-8-year-old children. *Eur J Pediatr* 1999; 158:253-257.

- Van den Bergh BR, Mennes M, Oosterlaan J, Stevens V, Stiers P, Marcoen A, *et al.* High antenatal maternal anxiety is related to impulsivity during performance on cognitive tasks in 14- and 15-year-olds. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29:259-269.
- Van der Zalm MM, Uiterwaal CS, Wilbrink B, de Jong BM, Verheij TJ, Kimpfen JL, *et al.* Respiratory pathogens in respiratory tract illnesses during the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2009 May 11. [Epub ahead of print]
- Van Roosbroeck S. Validation of traffic related air pollution exposure estimates for long-term studies. PhD Thesis, Universiteit Utrecht, 4 juni 2007.
- Varela MM, Nohr EA, Llopis-González A, Andersen AM, Olsen J. Socio-occupational status and congenital anomalies. *Eur J Public Health* 2009; 19:161-167.
- Vellinga A. Pasgeborenen en de Invloed van Perinatale factoren op Overgevoeligheid (PIPO). Rapport van de samenstelling van de onderzoekspopulatie en baseline gegevensverzameling. ESOC-publicatie, Universiteit Antwerpen, 2003.
- Vellinga A, Droste JH, Vermeire PA, Desager K, De Backer WA, Nelen VJ, *et al.* Changes in respiratory and allergic symptoms in schoolchildren from 1996 to 2002, results from the ISAAC surveys in Antwerp (Belgium). *Acta Clin Belg* 2005; 60:219-225.
- Vercelli D, Martinez FD. The Faustian bargain of genetic association studies: bigger might not be better, or at least it might not be good enough. *J Allergy Clinical Immunol* 2006; 117:1303-1305.
- Vlaams Humaan Biomonitoringprogramma Milieu & Gezondheid (2002-2006), volwassenencampagne. www.milieu-en-gezondheid.be/resultaten.html
- von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Link E, Bollrath C, Brockow I, *et al.*; GINIplus study group. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:1442-1447.
- von Berg A, Koletzko S, Grübl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, *et al.*; German Infant Nutritional Intervention Study Group. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:533-540.
- Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J; ABIS-study group. Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 21/2 year-old Swedish children. *Br J Nutr* 2006; 95:603-608.
- Weihe P, Steuerwald U, Taheri S, Faeroe O, Veyhe AS, Nicolajsen D. Chapter 6: The Human Health Programme in the Faroe Islands 1985-2001. In: Deutch B, Hansen JC (eds). Amap Greenland and the Faroe Islands 1997-2001. Vol. 1: Human Health. Ministry of Environment, Denmark. 2003. http://www2.mst.dk/common/Udgivramme/Frame.asp?http://www2.mst.dk/udgiv/publications/2003/87-7972-477-9/html/helepubl_eng.htm
- Wickman M, Kull I, Pershagen G, Nordvall SL. The BAMSE project: presentation of a prospective longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(Suppl 15):11-13.
- Wieringa MH, Vermeire PA, Brunekreef B, Weyler JJ. Increased occurrence of asthma and allergy: critical appraisal of studies using allergic sensitization, bronchial hyper-responsiveness and lung function measurements. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1553-1563.
- Wieringa MH, Vermeire PA, Van Bever HP, Nelen VJ, Weyler JJ. Higher occurrence of asthma-related symptoms in an urban than a suburban area in adults, but not in children. *Eur Respir J* 2001; 17:422-427.

- Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Van Hoof KJ, Van Bastelaer FJ, Van Sprundel MP, *et al.* Prevalence of respiratory symptoms: marked differences within a small geographical area. *Int J Epidemiol* 1998; 27:630-635.
- Wieringa MH, Weyler JJ, Van Bastelaer FJ, Nelen VJ, Van Sprundel MP, Vermeire PA. Higher asthma occurrence in an urban than a suburban area: role of house dust mite skin allergy. *Eur Respir J* 1997; 10:1460-1466.
- Wieringa MH, Weyler JJ, Van Bever HP, Nelen VJ, Vermeire PA. Gender differences in respiratory, nasal and skin symptoms: 6-7 versus 13-14-year-old children. *Acta Paediatr* 1999; 88:147-149.
- Wieringa M, Weyler J, Vermeire P. Absence of association between respiratory symptoms in young adults and use of gas stoves in Belgium. *Lancet* 1996; 347:1490-1491.
- Wigg NR, Vimpani GV, McMichael AJ, Baghurst PA, Robertson EF, Roberts RJ. Port Pirie Cohort study: childhood blood lead and neuropsychological development at age two years. *J Epidemiol Community Health* 1988; 42:213-219.
- Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, *et al.* Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology* 2009; 110:796-804.
- Wilhelm M, Wittsiepe J, Lemm F, Ranft U, Krämer U, Fürst P, *et al.* The Duisburg birth cohort study: influence of the prenatal exposure to PCDD/Fs and dioxin-like PCBs on thyroid hormone status in newborns and neurodevelopment of infants until the age of 24 months. *Mutat Res* 2008; 659:83-92.
- Willers SM, Brunekreef B, Oldenwening M, Smit HA, Kerkhof M, De Vries H, *et al.* Gas cooking, kitchen ventilation, and asthma, allergic symptoms and sensitization in young children – the PIAMA study. *Allergy* 2006; 61:563-568.
- Willers SM, Devereux G, Craig LC, McNeill G, Wijga AH, Abou El-Magd W, *et al.* Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax* 2007; 62:773-779.
- Willett WC, Blot WJ, Colditz GA, Folsom AR, Henderson BE, Stampfer MJ. Merging and emerging cohorts: not worth the wait. *Nature* 2007; 445:257-258.
- Winblad I. Comparison of the prevalence of disability in two birth cohorts at the age of 75 years and over. *J Clin Epidemiol* 1993; 46:303-308.
- Winblad I, Jääskeläinen M, Kivelä SL, Hiltunen P, Laippala P. Prevalence of disability in three birth cohorts at old age over time spans of 10 and 20 years. *J Clin Epidemiol* 2001; 54:1019-1024.
- Young HA, Geier DA, Geier MR. Thimerosal exposure in infants and neurodevelopmental disorders: an assessment of computerized medical records in the Vaccine Safety Datalink. *J Neurol Sci* 2008; 271:110-118.

Annex II Geïnteriseerde geboortecohortestudies en hun kenmerken

Zie ook sectie III.2.

Deze Tabel bevindt zich in de bijgevoegde pdf

‘AnnexIIPrefinaalRapportHaalbaarheidsstudie071009.pdf’