

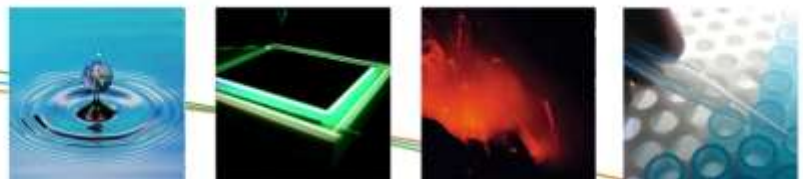
Eindrapport

Opvolgingsonderzoek naar het voorkomen van astma en allergie in relatie tot milieufactoren bij kinderen uit het eerste generatie Steunpunt Milieu en Gezondheid

Gudrun Koppen, Eva Govarts, Els Van De Mieroop, Ann Colles, Vera Nelen, Greet Schoeters

Studie uitgevoerd in opdracht van het Departement Leefmilieu, Natuur en Energie:

maart 2013



VITO NV

Boeretang 200 - 2400 MOL - BELGIE
Tel. + 32 14 33 55 11 - Fax + 32 14 33 55 99
vito@vito.be - www.vito.be

BTW BE-0244.195.916 RPR (Turnhout)
Bank 375-1117354-90 ING
BE34 3751 1173 5490 - BBRUBEBB

SAMENVATTING

Achtergrond

Volgens de European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) is ongeveer 25% van de kinderen in Europa allergisch aan inhalatoire of voedingsallergenen (Papadopoulos et al. 2012). Er is ook een groeiende evidentie dat luchtpolluenten belangrijk zijn voor de ontwikkeling van astma en allergie. Vooral verkeersblootstelling wordt vaak in verband gebracht met (initiële symptomen van) allergische aandoeningen bij kinderen (WHO 2005). Luchtpollutie is inderdaad een van de belangrijkste pediatrische volksgezondheidsproblemen, zowel wat betreft belangrijk risico op blootstelling door de alomtegenwoordige aanwezigheid in het leefmilieu en ook gezien de belangrijke impact van de gezondheidseffecten (Wright and Brunst 2013). In het huidige project werd nagegaan wat de invloed was van milieugerelateerde blootstellingen tijdens de prenatale levensperiode en de kindertijd op het ontstaan van astma en allergische aandoeningen bij Vlaamse kinderen uit de Flanders Environment and Health Survey (FLEHS-1).

Methoden

Populatie: De onderzoeksgroep bestond uit 595 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 9.5 jaar welke werden gerecruteerd uit 1196 deelnemers aan de FLEHS-1 geboortecohorte, opgestart in 2002-2003. De ouders van de kinderen ontvingen een vragenlijst en toestemmingsformulier voor de huidige enquête in de periode september-oktober 2012. De studie werd goedgekeurd door het Comité voor Medische Ethiek van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA).

Blootstellingsgegevens: In het navelstrengbloed plasma werden in 2003-2004 merker PCB's (som van PCB 138, 153 and 180), p,p'-DDE (afbraakproduct van DDT) en hexachloorbenzeen (HCB) gemeten. In de volbloedfractie werden de zware metalen lood en cadmium bepaald. Door de Intergewestelijke Cel voor Leefmilieu (IRCEL) werden op het adres van de woonplaats jaargemiddelden concentraties berekend van PM₁₀, PM_{2.5}, NO₂ en ozon. Voor deze berekening werd een RIO interpolatiemodel gebruikt. Op basis van dit model werden pollutieconcentraties bekomen voor roostercellen van 4 km x 4 km. Voor elk individu werd een jaargemiddelde berekend voor elk kalenderjaar na de geboorte en dit voor elke roostercel waarin ze ooit gewoond hebben. Daarna werd het gemiddelde berekend over alle jaren van het leven (voor PM_{2.5} slechts voor periode 2005 tot nu gezien geen vroegere data beschikbaar).

Vragenlijst en statistiek: De vragenlijst bestond uit 13 bladzijden en bevatte volgende onderdelen: (i) gezondheid kind: astma/allergie (symptomen), groei en ontwikkeling; (ii) blootstelling en leefomgeving: passief roken, voeding, beweging, familie/gezin, woning; (iii) invullijst van opeenvolgende adressen vanaf geboorte. De Gezondheidseindpunten werden voornamelijk gedefinieerd op basis van vragen zoals gebruikt in the International Study on Asthma and Allergy in Children (ISAAC). In de vragenlijst werd elke vraag naar het hebben van een bepaald gezondheidseindpunt (behalve voor astma) opgesplitst in vier mogelijke antwoorden om het de respondenten makkelijker te maken om te antwoorden of het kind de ziekte uitkomst ergens in het leven had gehad: nooit; voorkomen voor de leeftijd van 2.5 jaar (peuter); voorkomen na de leeftijd van 2.5 jaar (vanaf kleuter); en zowel voor als na de leeftijd van 2.5 jaar. Voor de analyse naar het al dan niet hebben van een bepaald eindpunt in de periode na de kleutertijd, (=binaire parameter als respons) werden de categorieën 'na 2.5 jaar' en 'altijd' gecombineerd. De blootstellingen werden t.o.v. de gezondheidspunten geanalyseerd in een meervoudig logistische regressiemodel met correctie voor confounders en covariaten. Indien er voor een gezondheidsuitkomst een relatie was met zowel in navelstrengbloed gemeten componenten en (één of meerdere van) de luchtpolluenten werden ze samen in het model opgenomen voor zover de onderlinge correlatie niet te sterk was.

Resultaten

Respons

Van de oorspronkelijke 1196 FLEHS-1 kinderen zijn er 1107, die potentieel in de toekomst kunnen worden benaderd en waarvan het adres nog gekend is. In totaal antwoordden in de huidige studie 318 en 227 deelnemers op de eerste en tweede mailing. De totale respons bedroeg 595 deelnemers op 1107 juist geadresseerde vragenlijsten, d.w.z. respons rate van 53.7%.

Woonomgeving

De deelnemers aan de huidige bevraging kwamen uit 94 gemeenten. 39.5% van de kinderen (N=226/572) verhuisden naar één of meerdere verschillende adressen in de periode vanaf de geboorte tot en met het moment waarop de vragenlijst werd afgenomen. Van diegenen die verhuisden, woonden 144 kinderen op het laatste adres in een andere 4x4km roostercel dan deze bij de geboorte (roostercellen werden gebruikt om luchtkwaliteitsdata toe te kennen). 38% van de kinderen woonde in een meer landelijke regio (Fruittestreek + landelijke gebieden van O-en W-Vlaanderen), 28% hadden hun woonadres in twee grootstedelijke agglomeraties (Gentse en Antwerpse agglomeratie), 15% woonden in de havengebieden van deze steden en 20% woonde in regio's met andere industriële activiteiten (Verbrandingsovens, Albertkanaalzone en Olen). De mediane luchtconcentraties uitgemiddeld over alle woonadressen en alle levensjaren van de kinderen in de studie bedroegen 23.2 µg/m³ NO₂, 19.2 µg/m³ PM_{2.5}, 28.7 µg/m³ PM₁₀ en 43.1 µg/m³ ozon. De respectievelijke interkwartielrange in de populatie bedroeg 11.1, 3.0, 4.8 en 7.3 µg/m³ voor deze luchtpolluenten.

Karakteristieken van de kinderen

De huidige studiebevolking bestond uit 51% jongens en de mediane leeftijd was 9.5 jaar. Bij 14% van de respondenten werd of wordt gerookt als de kinderen in de omgeving zijn (ETS). Twaalf % van moeders rookte tijdens de zwangerschap, wat vergelijkbaar is met het Vlaams percentage van 10% (Gezondheidsenquête 2008). Het merendeel van de kinderen werd geboren via een vaginale bevalling (95.4%, vs. 80.9% in Vlaanderen, Kind&Gezin 2009). In de huidige studie bevonden zich slechts 3.9% vroeggeboren kinderen (<37 weken zwangerschap). Dit was duidelijk lager dan het percentage van 7.3% in de Vlaamse bevolking (Kind&Gezin 2009). 65.2% van de kinderen kreeg borstvoeding, wat vergelijkbaar is met het Vlaams cijfer van 66.5% (Kind&Gezin 2009). 66.7% van de kinderen ging voor de leeftijd van 2.5 jaar naar de onthaalmoeder of kinderkribbe. Veel gezinnen hadden huisdieren (66.2%) en 1/5 van de kinderen had regelmatig contact met boerderijdieren.

Gezondheidsuitkomst bevragingen

Het aantal kinderen met doctor diagnosed astma was 6.0%, dit was hetzelfde percentage als geobserveerd bij de bevraging van een subset FLESH-1 kinderen op 7 en 8-jarige leeftijd. Astma kan o.a. opgesplitst worden in allergische en niet-allergische astma. Bij de 33 kinderen met astma, waren er 15 met en 18 zonder enige vorm van zelfgerapporteerde allergie. Een groot percentage van de kinderen had ouders met eczeem (32.9%), astma (16.9%) of hooikoorts (42.9%). Dit percentage was erg vergelijkbaar met gegevens uit een recente bevraging bij 282 6-tot 11-jarige kinderen in het kader van een verkeersstudie in Antwerpen (LNE, 2011). Rhinitis of allergische ontsteking van de neusslijmvliezen kwam in de groep van de 9-10 jarige kinderen voor bij 29% van de deelnemers. Hooikoorts, de bekendste en meest voorkomende vorm van rhinitis - nl. een allergische reactie op voornamelijk graspollen - kwam voor bij 9.0% van de kinderen. 45.0% van de 9-10 jarige kinderen in de huidige studie, had enige vorm van allergie. Jeukende huiduitslag en eczeem kwamen voor bij een vijfde, nl. respectievelijk bij 22.0 en 18.4 % van de kinderen.

Relatie milieucontaminanten-gezondheidsuitkomst

Astma

Het voorkomen van astma bij de 9-10 jarige kinderen was geassocieerd met een hoger gehalte aan PM_{2.5} of PM₁₀ en merker PCB's in het navelstrengbloed. Indien één van de luchtpolluenten samen met PCB's het model worden opgenomen bleef enkel de concentratie aan merker PCB's in het navelstrengbloed significant (OR=1.61 (95%CI=1.02-2.53)), vermoedelijk omdat ze gedeelte dezelfde variabiliteit verklaarden, gezien PM₁₀ en PCB's onderling gecorreleerd waren (Spearman rank $r = 0.20$, $p < 0.001$). Het familiaal voorkomen van astma was een belangrijke invloedsparameter voor astma bij de kinderen.

Hooikoorts, rhinitis, huisdierallergie, voedselallergie, allergie

Bij de 9-10 jarige kinderen was een toename van de loodconcentratie in navelstrengbloed van 17.61 µg/L geassocieerd met een 33% hogere kans op het voorkomen van voedselallergie (OR=1.33 (0.99-1.79)). De luchtconcentratie aan PM_{2.5} en was gecorreleerd met het voorkomen van rhinitis (OR=1.75 (1.07-2.84)) en enige vorm van allergie (OR=1.66 (1.05-2.64)). Andere significante parameters waren familiaal voorkomen van allergische aandoeningen en het aantal kinderen in het gezin (=beschermend tegen allergie). Verder hadden meisjes meer kans op enige vorm van allergie dan jongens. Bij voedselallergie, bleek het hebben van vochtproblemen in de woning een belangrijke risicofactor. Er werd een negatief verband gevonden tussen cadmium in navelstrengbloed en hooikoorts bij de 9-10 jarige kinderen (OR=0.60 (0.37-0.95)).

Eczeem, jeukende huiduitslag

Eczeem was gecorreleerd met andere types allergische aandoeningen, zoals astma, rhinitis en/of hooikoorts. Jeukende huiduitslag toonde een associatie met alle luchtpolluenten met odds ratio's in de range van 1.33 tot 2.31 (bij stijging met 10µg/m³ (NO₂ en PM₁₀) of 5 µg/m³ (PM_{2.5})). Bij roken tijdens de zwangerschap werd een twee maal hogere odds op het voorkomen van jeukende huiduitslag geobserveerd. Bij een stijging van het cadmiumgehalte in het navelstrengbloed met 0.67 µg/L (= interkwartielrange van de huidige populatie), steeg de kans op eczeem met 27%. Ook het hebben van een rokende grootvader aan moeders zijde (in de periode dat moeder kind was) werd geassocieerd met het risico op eczeem.

Discussie

De gegevens van de opvolgstudie werden op individueel niveau gekoppeld aan de waarden van blootstellingmerkers gemeten in navelstrengbloed tijdens de FLEHS I campagne en aan luchtkwaliteitsgegevens op de woonplaatsen in alle levensjaren van de kinderen. Gezien bij weinige van de 595 kinderen vroegere gezondheidsdata beschikbaar waren, werd de statistiek cross-sectioneel uitgevoerd, waarbij de invloedsparameters die in het model meegenomen werden niet variabel zijn over de tijd. Bij deze aanpak is er reversieve causaliteit mogelijk. Het kan m.a.w. strikt gezien niet bepaald worden of de determinanten/invloedsparameters voorafgaan aan de ziekte uitkomst of dat door de ziekte de invloedsparameters anders zijn (bv. hebben van huisdieren kan zorgen voor astma, maar anderzijds kan het hebben van astma aanleiding geven tot het wegdoen van huisdieren).

De chemische componenten gemeten in het navelstrengbloed zijn een maat voor de blootstelling van de moeder en voor de (milieu)startbelasting die de baby van de moeder meekrijgt bij de geboorte. De luchtpolluentconcentraties waren met elkaar sterkt gelinkt. Dit betekent dat ze niet (alleen) geassocieerd kunnen worden met de gemeten effecten maar eventueel een proxy zijn voor andere stoffen of stressoren in het luchtmengsel. 144 uit de groep van 595 kinderen woonden bij geboorte in een andere roostercel dan op de leeftijd van 9-10 jaar. De correlatie tussen de luchtpolluenten op beide adressen was ook in dat geval nog vrij hoog, met Spearman rank $r > 0.50$.

Dit betekent dat het niet mogelijk was om na te gaan of de impact van de luchtpolluenten op de gezondheidseindpunten een gevolg was van concentraties voor, tijdens en/of kort na de geboorte, en/of tijdens de voorbije kinderjaren.

NO₂ is een goede proxy voor verkeersbelasting, maar de component is toxicologisch minder relevant bij de huidige omgevingsconcentraties (Janssen et al. 2011). We vonden inderdaad eerder een verband van de gezondheidsuitkomsten met PM_{2.5} en PM₁₀. Deze luchtpolluenten spelen naast passieve rookblootstelling een belangrijke rol als adjuvante ('verergerende') en triggerende ('uitlokkende') factor voor de ontwikkeling en verergering van allergische symptomen (WHO 2006).

Het voorkomen van allergieën was bij de onderzochte populatie vrij groot, maar vergelijkbaar of iets lager dan deze geobserveerd in een recente bevraging bij 282 6-tot 11-jarige kinderen in het kader van een verkeersstudie in Antwerpen in opdracht van de administratie Leefmilieu Natuur en Energie (LNE) (Koppen et al. 2012). Over het algemeen waren de prevalenties van de zelfgerapporteerde allergieën lager dan deze in 2009-2010 bij 14-15 jarige jongeren bevestigd in de FLEHS-2 humane biomonitoring (bv. doctor diagnosed astma 6.0% vs. 8.2% bij de jongeren). Echter, het percentage gerapporteerde eczeem lag in de huidige studiegroep hoger dan bij de jongeren van de FLEHS-2 studie (18.0% vs. 12.9%). In de huidige studiegroep van 595 kinderen bevonden zich respectievelijk 68 en 67 kinderen waarbij op 3-jarige of 7-jarige leeftijd biomerkmetingen uitgevoerd werden die een inschatting geven van allergie (skin prick test, astma predictive index (mAPI), spirometrie) en/of inflammatie/oxidatieve stress (eNO, EBC pH en eiwitten, 8-oxodG, VOC in ademlucht). Bij geen van deze kinderen werden zowel op 3 als op 7 jaar klinische metingen uitgevoerd. Er werd eerder beschrijvend nagegaan in welke mate kinderen met bepaalde gezondheidsuitkomst (op 9-10 jarige leeftijd), al op de leeftijd van 3 of 7 jaar een biomerkerwaarde hadden die verschillend was van de kinderen zonder latere aandoening. De subset van kinderen waarvan vroegere metingen beschikbaar waren was erg klein, maar er waren wel enkele trends te zien (voor pH in ademcondensaat, eNO in ademlucht, 8-oxodG in urine). De meting uitgevoerd op de leeftijd van 7 jaar gaf eerder en betere reflectie van de gezondheidsuitkomst dan deze op driejarige leeftijd, dit mogelijk doordat de symptomen dan al duidelijker waren.

Relatie milieucontaminanten-gezondheidsuitkomst

Astma

Het voorkomen van astma bij de 9-10 jarige kinderen was geassocieerd met een hoger luchtconcentraties aan PM_{2.5} of PM₁₀ en merker PCB's in het navelstrengbloed. De gechloroerde componenten PCB's, HCB en DDE komen vaak samen in gelijke mate voor en hebben gelijkaardige werkingsmechanismen. Eerder werd bij 136 FLEHS-1 kinderen die opgevolgd werden tot de leeftijd van drie jaar, een verband beschreven tussen het navelstrengbloedgehalte aan p,p'-DDE en het voorkomen van piepende ademhaling op de leeftijd van 1 jaar (Desager et al. 2008). Op de leeftijd van 8 jaar werd bij een subgroup van 281 FLEHS-1 kinderen een positief verband beschreven tussen de gechloroerde component HCB in navelstrengbloed en allergie aan huisdieren (Sioen et al. 2012). Sram et al. (2013) rapporteerde recent een specifiek moleculair meer allergisch genexpressieprofiel bij astmapatiënten in een controlegebied versus een industrieel verontreinigd gebied. In de huidige studie hadden de kinderen met allergische astma (N=15) niet-significante hogere waarden aan PM₁₀, PM_{2.5} en NO₂ dan de astmakinderen zonder allergie (N=18).

Hooikoorts, rhinitis, huisdierallergie, voedselallergie, allergie

De loodconcentratie in navelstrengbloed was geassocieerd met door de ouders gerapporteerde voedselallergie bij de kinderen. Eerder werd in een subset van acht jarigen (N=281), een verband gevonden met een hoger risico op huisdierallergie (Sioen et al. 2012). Bij de moeders van de

kinderen werd eerder een positief verband geobserveerd tussen loodgehalten in navelstrengbloed en het voorkomen van astma en hooikoorts (Steunpunt M&G 2005). Lood is een zwaar metaal waarvan gekend is dat het een 'developmental immunotoxicant' is en zorgt voor een verschuiving naar de T helper type-2 of m.a.w. allergische respons (Bunn et al. 2001). Recent stelde Jedrychowski et al. (2011) vast, dat bij Poolse kinderen prenataal blootgesteld aan loodconcentraties in dezelfde range als welke werd gemeten in de FLEHS-1 studie (lood navelstrengbloed geometrisch gemiddelde 11.6 µg/L vergelijkbaar met 14.7 µg/L in FLEHS-1), een significant hoger risico liepen op een positieve skin prick test voor vier luchtwegallergenen op de leeftijd van vijf jaar.

De luchtconcentratie aan partikels in de woonomgeving van het kind uitgemiddeld over hun volledige levensperiode, was gecorreleerd met het voorkomen van rhinitis en enige vorm van allergie. Verschillende studies tonen het verband tussen luchtwegpolluenten en het optreden van allergie en luchtwegproblemen. In het kader van de TRAPCA studie (Traffic-Related Air Pollution on Childhood Asthma) werd in verschillende Europese geboortecohortes associaties beschreven tussen (LUR) gemiddelde concentraties van verkeersgerelateerde luchtpolluenten op de woonplaats en luchtwegproblemen op jonge leeftijd (Brauer et al. 2007;Kramer et al. 2009;Morgenstern et al. 2008;Nordling et al. 2008; Gruzieva et al. 2012).

Eczeem, jeukende huiduitslag

Eczeem wordt gezien als één van de eerste symptomen bij atopie (Barnetson and Rogers 2002) en komt vaak voor samen met andere types allergische aandoeningen, zoals ook in de huidige studiegroep het geval was (Al-Sahab et al. 2008). Jeukende huiduitslag werd in de huidige studie geassocieerd met alle luchtpolluenten en met passieve rookblootstelling. De relatie tussen luchtkwaliteit en voorkomen van eczeem of jeukende huiduitslag werd eerder ook gerapporteerd in studies bij kinderen (Al-Sahab et al. 2008;Montefort et al. 1998;Ring et al. 1999). Luchtpolluenten veroorzaken mogelijk irritatie van de huid en een verhogen de kans op sensitisatie door allergenen (Al-Sahab et al. 2008). Ook passieve rookblootstelling tijdens de zwangerschap of in de kindertijd werd geassocieerd met het voorkomen van eczeem bij kinderen (Kramer et al. 2004;Raherison et al. 2007;Schafer et al. 1997).

Interpretatie en beleidsaanbevelingen

Een geboortecohortestudie kan leiden tot identificatie van causale determinanten/risicofactoren en kan op termijn, als de bevindingen bevestigd worden, leiden tot het screenen van kandidaat-interventie/ preventiemaatregelen. Op basis van de bevindingen in het huidig project worden een aantal aanbevelingen geformuleerd wat betreft aanpak van opvolg-biomonitoringsonderzoek. Verder werden een aantal conclusies getrokken voortkomende uit de statistische verwerking van de luchtkwaliteits- en navelstrengbloedgehalten aan chemische componenten in relatie tot allergie en astma voorkomen bij de 595 bevraagde 9-10 jarige kinderen.

Betaling van de deelnemers voor invullen van de vragenlijst was een belangrijke motivator voor deelname. Indien opvolgingsonderzoek wordt uitgevoerd is het concept van steeds dezelfde vragenlijst gebruiken erg interessant gezien de 'gewenning' aan de vragenlijst en duidelijkheid van wat verwacht wordt op de verschillende tijdstippen. Bij opzet van een studie is het belangrijk de grootte van de studiegroep te laten afhangen van het percentage voorkomen van de gezondheidsuitkomst en de populatiegrootte niet enkel te laten bepalen door de verwachte variatie in concentratie op de metingen van de blootstellingsmerkers. Het is ook belangrijk rekening te houden met deelnemers die afvallen in de loop van het onderzoek. Een geboortecohorte is vooral gericht op nagaan van gezondheidsuitkomsten die zich voordoen bij kinderen in de cohorte. Voor aandoeningen die zich pas later in het leven manifesteren (bv. cardiovasculaire aandoeningen, diabetes) is een geboortecohorte minder geschikt. Een

geboortecohorte onderzoek kan minder zwaar en eventueel succesvoller gemaakt worden, door de opvolging te laten doen via vertrouwde kanalen als Kind&Gezin en Centrum voor Leerlingenbegeleiding (CLB). Voor het type vragenlijst zoals werd gebruikt blijkt de papieren versie nog het meest aangewezen. Elektronische vragenlijsten worden niet of minder ingevuld indien gegevens moeten worden opgezocht. Het is interessant om regelmatig niet-invasieve metingen bij de opgroeiende kinderen te doen om dan later te toetsen of ze voorspellend zijn voor allergie of ademhalingsklachten. Bij de selectie van pollutanten welke gemeten worden in navelstrengbloed van de kinderen uit een geboortecohorte, moet erop toegezien worden dat pollutanten worden gemeten welke gekende verstoorders van het immuunsysteem en/of oxidatieve stressoren zijn (indien bv. allergie/astma belangrijk is voor de opvolging). Het is belangrijk een goede biobank bij te houden van alle materiaal verzameld bij moeders en kinderen. Er dienen afspraken te worden gemaakt over wie data van de geboortecohorte op lange termijn beheert en wie informatie kan gebruiken of eventueel later bijkomende onderzoek kan doen bij de kinderen in de cohorte.

In de huidige studie zou het interessant geweest zijn om ook black carbon (BC) luchtkwaliteitswaarden te hebben, gezien de meting gezondheidkundig erg relevant is. De resolutie van IRCEL luchtkwaliteitsdata is niet zo groot (4x4 km). Enkel bij studies met voldoende verandering in en voldoende mogelijkheid voor geografisch gedetailleerde inschatting van de blootstelling over de levensperiode, kan de vraag naar relevantie van de tijdsperiode van blootstelling beantwoord worden (Koppen et al. 2011). De cross-sectionele analyse van de associatie tussen luchtwegpolluenten en ooit voorkomen van de gezondheidsuitkomsten zoals onderzocht in de huidige studie, had ook uitgevoerd kunnen worden indien een groep van een 600-tal 9-10 jarigen werd bevroegd. Indien tussentijds metingen of bevestigingen uitgevoerd worden krijgt het concept van (geboorte)cohorte wel een belangrijke meerwaarde omdat op dat moment niet alleen prevalenties, maar ook nieuwe cases (incidenties) en de duur/mate van de symptomen opgevolgd kan worden vooraleer er een klinische aandoening optreedt. Nagaan hoe vroege blootstelling aan pollutanten in het navelstrengbloed een impact hebben op een latere gezondheidsuitkomst is niet zo eenvoudig. Het kan dat deze stoffen de gevoeligheid voor een aandoening verhogen, dat ze eerder 'triggerend/sensitiserend' werken en dat bijkomende input van latere blootstellingen (aan bv. luchtpolluenten) of life style ervoor zorgen dat symptomen en aandoeningen optreden.

Conclusie

Vragenlijsten zijn nuttig voor het verwerven van informatie over gezondheidseindpunten zoals ademhalingsklachten en allergie (ISAAC). Voordeel is bovendien dat ze relatief goedkoop zijn en kunnen zonder tijdrovend veldwerk te moeten uitvoeren. Het is een geschikte tool om te gebruiken in onderzoek van grote en geografisch verspreide populaties.

Uit de studie kwamen vooral volgende belangrijke bevindingen naar voor: prenatale blootstelling aan lood of PCB's en luchtpollutieconcentraties op de woonplaats waren geassocieerd met een verhoogd risico op allergie of astma. Bij luchtpolluenten (incl. passief roken), was het vooral jeukende huiduitslag die linkte met alle luchtpolluent componenten die werden getest. De huidige bevindingen bevestigen eerdere studies, dat luchtpollutie mogelijk een belangrijke rol speelt in vroege programmering van respiratoire en andere allergische aandoeningen (Al-Sahab et al. 2008; Wright and Brunst 2013). Ondanks de verbetering van de luchtkwaliteit in Vlaanderen – d.w.z. verminderde industriële emissies (NO_x, SO₂, niet-methaan vluchtige organische stoffen, zware metalen) – is er een bestendige toename van wegverkeer in en naar stedelijke regio's. Het type cross-sectionele bevestiging zoals hier uitgevoerd en ook cohortstudies die in meer detail ingaan op het verloop van de aandoeningen, kunnen gebruikt worden om de impact ervan op te volgen.

AFKORTINGEN EN BEGRIPPEN

95% CI: 95% confidentie-interval

eNO: exhaled NO: uitgeademd stikstomoxide gehalte

EBC: Exhaled Breath Condensate: uitgeademde lucht condensaat

ETS: environmental tobacco smoke: rookblootstelling in de leefomgeving

IQR: interkwartielrange: verschil tussen 75^{ste} en 25^{ste} percentiel van de populatie (= $P_{75} - P_{25}$)

mAPI: modified Astma Predictive Index. Het kind scoort positief op deze index indien er vier of meer episodes van piepende ademhaling voorkwamen in de eerste drie levensjaren, waarvan één vastgesteld door de arts; én indien ten minste één van de majeure criteria (ouders met astma, atopische dermatitis, allergische sensitisatie aan één allergen) of ten minste twee mineure criteria (allergische sensitisatie aan melk, eieren of pindanoten, piepen in periodes zonder verkoudheid, bloed eosiofielen gehalte meer dan 4%) zich voordoen.

NO₂: stikstofdioxide

odds: een odds wordt berekend door het aantal gebeurtenissen dat bestudeerd wordt (bv. de geboorte van een jongen), te delen door het aantal keren dat de bestudeerde gebeurtenis niet voorkomt (in ons voorbeeld de geboorte van een meisje). Stel dat je 100 geboorten hebt, waarvan 54 jongens en 46 meisjes, dan is de odds op een jongen = $54/46=1.17$.

OR: odds ratio: verhouding van twee 'odds': de 'odds' in de aan vervuiling blootgestelde groep gedeeld door de 'odds' in de niet aan vervuiling blootgestelde groep. De OR is te interpreteren als het aantal maal hoger risico op de positieve respons bij blootgestelden t.o.v. niet-blootgestelden. De OR is statistisch significant indien de waarde '1' niet binnen het betrouwbaarheidsinterval ligt.

8-oxodG: 8-oxodeoxyguanosine: oxidatieproduct van deoxyguanosine (DNA base)

p-waarde: geeft de mate waarin de statistisch gevonden relatie of de gemeten verschillen betrouwbaar zijn. Een p-waarde van 0.05 betekent dat er 5% kans bestaat dat de gevonden relatie of het verschil beruist op toeval.

PM: particulate matter: stofdeeltjes. Deeltjes met aërodynamische diameter kleiner dan 2.5 µm of 10 µm worden respectievelijk aangeduid als PM_{2.5} en PM₁₀.

INHOUD

Samenvatting	I
Afkortingen en Begrippen	VII
Inhoud	VIII
HOOFDSTUK 1. Situering en doelstelling	10
HOOFDSTUK 2. MATERIAAL EN METHODEN	12
2.1. <i>Aanvraag ethische commissie</i>	12
2.2. <i>Vragenlijst</i>	12
2.3. <i>Omzetting adressen naar coördinaten</i>	13
2.4. <i>Luchtkwaliteitsdata</i>	13
2.5. <i>Variabelen aangemaakt gebaseerd op de vragenlijstgegevens</i>	14
2.6. <i>Statistische analyse van longitudinale follow-up gegevens</i>	16
2.7. <i>Bijkomende verwerking van gegevens van de kinderen waarbij biomerkmelingen uitgevoerd werden op 3 jarige of 7-jarige leeftijd</i>	16
HOOFDSTUK 3. Resultaten	17
3.1. <i>Integratie van de datasets</i>	17
3.2. <i>Uitsturen van de vragenlijsten</i>	18
3.3. <i>Aantal deelnemers, respons</i>	18
3.4. <i>Vragenlijsten: volledigheid en consistentie</i>	19
3.5. <i>Karakteristieken studiebevolking</i>	21
3.6. <i>Biomerkmelingen op 3j of 7j in relatie tot gezondheidsuitkomst op 9-10j</i>	23
3.7. <i>Woonplaatsen deelnemers</i>	29
3.8. <i>Blootstellingsparameters van de kinderen</i>	30
3.9. <i>Prevalentie voorkomen luchtwegaandoeningen, allergie, immunologische aandoeningen in de studiebevolking</i>	34
3.10. <i>Relatie blootstellingsmetingen in navelstrengbloed en luchtkwaliteitsdata met astma/allergie en luchtwegaandoeningen in kindertijd</i>	36
HOOFDSTUK 4. Aanbevelingen en Besluit	42
Literatuurlijst	47
Bijlage A	50
Bijlage B	53

HOOFDSTUK 1. SITUERING EN DOELSTELLING

Astma is wereldwijd één van de meest voorkomende chronische aandoeningen (Pearce et al. 2007). De diagnose van astma is gebaseerd op klinische symptomen, zoals terugkerende periodes van ademnood, hoest en een beklemmend gevoel in de borst. Deze symptomen ontstaan door inflammatie van de luchtwegen. Er zijn verschillende vormen van astma die elk een eigen fenotype hebben (bv. allergische versus niet-allergische astma) en waarschijnlijk ook een eigen etiologie en bijgevolg een verschillende prognose voor de behandeling hebben. Hierover is nog zeer weinig geweten, aangezien de oorzaak van de aandoening nog onbekend is. Astma is een multifactoriële ziekte waarbij zowel genetische factoren, omgeving als levenswijze een belangrijke rol spelen (Agrawal and Bharadwaj 2005; Bharadwaj and Agrawal 2004). Tot op heden is de klinische diagnose van astma, door de moeilijke en/of invasieve testen die hiermee gepaard gaan (longfunctietesten, bronchiale biopsie), slechts mogelijk vanaf een leeftijd van 6 jaar.

In de context van de Vlaamse humane biomonitoringsstudie (FLEHS) werden een deel van 1196 kinderen geïnccludeerd in de geboortecohorte opgevolgd naar astma en allergieklachten tot een leeftijd van 8 jaar. Op 3 jaar werd een onderzoek uitgevoerd met inflammatie- en allergietesten. Om een verband te analyseren tussen blootstellingsparameters tijdens de zwangerschap en in de eerste levensjaren, werden alle kinderen uit de volledige cohort - op een leeftijd van 10 jaar aangeschreven. Gezien opvolgonderzoek problemen kent van afvallende deelnemers en het belangrijk is een goede dosering te hebben van de belasting qua onderzoeks/bevragings-frekwentie, werd het project ook aangewend worden om vanuit de praktische realiteit te reflecteren over een goede strategie van aanpak voor dit type onderzoek.

Deelnemers aan de huidige studie werden gecontacteerd uit de FLEHS-1 geboortecohorte die gerekruteerd werd in 2002-2003 en bestond uit 1196 kinderen uit 8 aandachtsgebieden in Vlaanderen (Koppen et al. 2009).

Sommigen kinderen van deze geboortecohorte namen al eerder deel aan opvolgstudies. Meteen na de geboorte startten 157 kinderen met de drie jaar lopende opvolgstudie astma/allergie, welke enkel liep in de stedelijke regio Antwerpen en in landelijke gemeenten van O- en W-Vlaanderen. Hiervan deden 120 kinderen mee tot het einde (Desager et al. 2008). In 2009 werd in het kader van de ANIMO studie de ouders van deze kinderen opnieuw aangeschreven met de vraag om deel te nemen aan een onderzoek, waaronder een provocatietest gevolgd door een spirometrie (Schoeters et al. 2011). 65 kinderen waren bereid om deel te nemen. De kinderen bleken op 6 jarige leeftijd te jong om alles goed uit te kunnen voeren. Na zeven deelnemers werd deze studieopzet stopgezet. In 2010 werden, in het kader van de ANIMO studie, ook 65 kinderen onderzocht geselecteerd uit een subpopulatie van N=547 kinderen uit de Antwerpse agglomeratie, de Antwerpse haven, de landelijke gemeenten, de Gentse kanaalzone en Olen.

In 2011 werden door het Steunpunt Milieu en Gezondheid alle ouders van de totale oorspronkelijke geboortecohorte terug aangeschreven met de vraag een vragenlijst in te vullen over de gezondheid van hun kind, inclusief vragen over astma en allergie. 281 vragenlijsten werden ingevuld en 120 huisbezoeken voor bepaling van vetpercentage, gewicht en lengte werden uitgevoerd (Sioen et al. 2012).

In het huidig project werd nagegaan wat de invloed was van milieugerelateerde blootstellingen tijdens de prenatale en kindertijd op het ontstaan van astma en allergische aandoeningen bij Vlaamse kinderen uit de Flanders Environment and Health Survey (FLEHS-1).

In het bestek van deze opdracht werd de doelstelling van het project als volgt geformuleerd: *“Om een eventueel verband te onderzoeken tussen de blootstellingsparameters uit het eerste Steunpunt en de niet-invasieve biomerkers met het voorkomen van astma en allergie is het aangewezen bij de kinderen uit het eerste Steunpunt en de opvolgstudie astma en allergie op ongeveer 10 jarige leeftijd een bevraging en onderzoeken naar biomerkers voor astma uit te voeren. De resultaten van deze onderzoeken en vragenlijsten moeten geanalyseerd worden om verband met de blootstellingsgegevens van het eerste Steunpunt en de onderzoeksgegevens van de ANIMO studie te onderzoeken.”*

Binnen de stuurgroep van dit project werd beslist om de studie te heroriënteren naar vragenlijstonderzoek in plaats van biomerkmelingen omwille van: de mogelijkheid om meer individuen te recrutereren (bij veldwerk met analyse van biomerkers was budget beperkt tot staalname bij 150-tal mensen); de mogelijkheid om het voorkomen van de aandoeningen en meer specifiek astma en andere allergische aandoeningen, te bevragen op de leeftijd van 10 jaar met behulp van gevalideerde vragenlijsten (cf. ISAAC vragenlijsten); en de quasi onmogelijkheid om de diagnose goed te doen bij biomerkmeting op slechts één bepaald moment, bij gebruik van medicatie door de patiënten en/of in bepaalde situaties waarin de inflammatie niet wordt opgewekt (bv. indien geen inspanning, koude, allergenen). De keuze van betaling van deelnemers voor het invullen van de vragenlijst werd genomen om de respons zo maximaal mogelijk te maken. Gezien de lage aantallen kinderen waarbij biomerkmelingen uitgevoerd werden op 3 en 7 jaar, en de erg lage prevalentie van astma en allergie bij die subset van kinderen, werd de analyse naar bruikbaarheid van die merkers voor vroegtijdige detectie, eerder herleid tot een beschrijving van de gezondheidsuitkomst bij de individuen waarbij de metingen werden uitgevoerd.

Dit betekent dat de deeldoelstellingen van het huidig project als volgt kunnen worden geformuleerd:

- Het voorkomen van astma, allergie op 10-jarige leeftijd in kaart brengen aan de hand van vragenlijstonderzoek bij de FLEHS-1 cohorte.
- De risicofactoren voor het ontwikkelen van de gezondheidsuitkomsten in functie van navelstrengbloed- en luchtpolluentenblootstelling bestuderen.

HOOFDSTUK 2. MATERIAAL EN METHODEN

2.1. AANVRAAG ETHISCHE COMMISSIE

Op 31 maart 2012 werd het dossier van de huidige studie ingediend bij het Comité voor Medische Ethiek van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA).

Het dossier omvatte indiening van: bewijs van foutloze verzekering bij AXA, invulformulier commissie medische ethiek UZA, informatiebrochure, toestemmingsformulier, studieprotocol, vragenlijst van de studie, CV studiearts (V. Nelen).

Op 2 juli 2012 werden volgende verduidelijkingen/aanpassingen gevraagd: inkorten toestemmingsformulier, tijd vermelden nodig om vragenlijst in te vullen, waarom wordt toestemming gevraagd om nog verder te contacteren, voor welke info/doeleinden?, van welke ouder is handtekening vereist op het toestemmingsformulier indien de ouders gescheiden zijn?, ontvangen de deelnemers een kopij van het toestemmingsformulier? De aanpassingen werden gemaakt en op 20 juli 2012 werd het project goedgekeurd.

2.2. VRAGENLIJST

Er waren twee versies van de vragenlijst omdat er twee groepen deelnemers waren: ouders die de vragenlijst van de opvolgstudie op 8 jaar invulden en ouders die daar niet op reageerden. Bij de opvolg-vragenlijst op de leeftijd van 8 jaar werd aan de ouders gevraagd een tabel in te vullen met gegevens over lengte en gewicht bij de verschillende bezoeken aan Kind&Gezin. De individuen die deze vraag al beantwoordden moesten dit bij de huidige bevraging niet invullen.

Andere vragen werden al gesteld in de vragenlijst op 8 jaar, maar omdat er veranderingen mogelijk waren tijdens de tijdsperiode van beide bevragingen of indien het belangrijke invloedsparameters waren, werden de vragen opnieuw gesteld: vaccinatie laatste 12 maanden, familiaal voorkomen astma/allergie, ooit huisdier weggedaan, lengte kind, gewicht kind, roken tijdens zwangerschap, roken nu, roken grootouders, borstvoeding, aantal uren sporten per week, tijd onderweg van/naar school, aantal uren per dag binnenhuis spelen, frequentie zwembadbezoek voor leeftijd van 2 jaar, aantal kg bijgekomen tijdens zwangerschap, periode crèche/onthaalmoeder, aantal huisgenoten, beroepscategorie moeder, hebben van huisdieren, verluchting/vochtigheidsproblemen in woning, gebruik luchtverfrissers/spuitbussen/kaarsen. Voor de verwerking werden steeds de antwoorden van de meest recente bevraging gebruikt.

De vragenlijst werd door 15 personen getest op 26 juli 2012 en werd daarna vooral aangepast om de bewoording eenduidiger te maken. De finale vragenlijst bestond uit 13 bladzijden en bevatte volgende onderdelen:

- Algemene gezondheid kind: anamnese, astma/allergie symptomen, groei en ontwikkeling (6 blz.).
- Blootstelling en leefomgeving: roken, voeding, beweging, familie/gezin, woning (6 blz.).
- Opeenvolgende adressen vanaf geboorte, om de luchtkwaliteitsdata na te gaan voor alle woonadressen in alle levensjaren van het kind (1 blz.).

De vragenlijstgegevens werden manueel ingegeven in het programma Access. Alle vragenlijsten werden dubbel ingegeven voor kwaliteitscontrole. Beide databanken werden vergeleken en verschillen werden nagekeken in de originele papieren versie van de vragenlijst.

2.3. OMZETTING ADRESSEN NAAR COÖRDINATEN

Bij de deelname van de pasgeborenen in het eerste Steunpunt Milieu en Gezondheid (2002-2003) werden van alle deelnemende kinderen de Lambert X, Y-coördinaten opgezocht. Deze coördinaten werden behouden als 'startadres' voor de kinderen die nu ook deelnemen aan de opvolgstudie. Via de vragenlijst die door de ouders werd ingevuld, werden alle adressen bekomen waar de deelnemende kinderen gewoond hebben sinds de geboorte. Voor de kinderen die verhuisd zijn, werden ook de Lambert X,Y-coördinaten opgezocht van alle volgende adressen. Er werd gekozen voor een internettool waarmee automatisch GPS-coördinaten gegenereerd worden voor een hele lijst adressen (<http://www.gpsvisualizer.com/geocoder/>). Deze coördinaten bestaan uit decimale longitude en latitude gegevens. Niet alle adressen werden door de ouders volledig ingevuld. Indien de huisnummer ontbrak, werd door het programma de coördinaten weergegeven voor het midden van de straat. Indien de postcode ontbrak, konden geen coördinaten gegenereerd worden. Voor de berekening van de luchtkwaliteitsgegevens waren Lambert X,Y-coördinaten vereist. Met een omzettingstool (<http://zoologie.umh.ac.be/tc/tcbel.asp>) werden de decimale longitude-latitude coördinaten omgezet naar Lambert X,Y-coördinaten.

2.4. LUCHTKWALITEITSDATA

De luchtkwaliteitsgegevens werden berekend voor alle adressen waarvoor (i) X,Y-coördinaten konden bepaald worden, (ii) een begindatum beschikbaar was voor de periode dat de kinderen op dat adres gewoond hebben. Indien geen einddatum werd opgegeven, werd verondersteld dat de kinderen nu nog steeds op dit adres woonden.

Door de Intergewestelijke Cel voor Leefmilieu (IRCEL) werden op het adres van de woonplaats jaargemiddelden concentraties berekend van PM₁₀, PM_{2,5}, NO₂ en ozon. Voor deze berekening werd een RIO interpolatiemodel gebruikt (Hooyberghs *et al.*, 2006). Op basis van dit model werden pollutieconcentraties bekomen voor roostercellen van 4 km x 4 km. Voor elk individu werd een jaargemiddelde berekend voor elk kalenderjaar na de geboorte en dit voor elke grid waarin ze ooit gewoond hebben. Op basis van die gegevens en de informatie over in welke maand naar een bepaalde roostercel werd verhuisd, werd voor elk individu in elk kalenderjaar een passend jaargemiddelde gebruikt. Indien de verhuis plaatsvond in de periode van januari t.e.m. mei van een kalenderjaar, werd het jaargemiddelde van de roostercel van de nieuwe woning als jaargemiddelde voor het individu toegekend. Indien de verhuis plaatsvond in de maanden juli t.e.m. december, werd het jaargemiddelde van de roostercel van de oude woning toegekend voor dat kalenderjaar.

Bij verhuis in de maand juni werd voor dat kalenderjaar een gemiddelde berekend van de luchtpolluentconcentratie in de roostercel van de oude en de nieuwe woning.

2.5. VARIABELEN AANGEMAAKT GEBASEERD OP DE VRAGENLIJSTGEGEVENS

In onderstaande tabellen zijn de variabelen weergegeven die werden aangemaakt op basis van de vragenlijsten. De Gezondheidseindpunten werden voornamelijk gedefinieerd op basis van vragen zoals gebruikt in the International Study on Asthma and Allergy in Children (ISAAC) (Tabel 1).

Tabel 1: Gezondheidseindpunten

EINDPUNT	variabele	
ALLERGIE	B.1.14, B2_A tem B2_H	Ooit last van hooikoorts of voedsallergie of allergisch voor metaal of insecten of huisdieren, geneesmiddelen of verzorgingsproducten of huishoud- onderhoudsproducten of andere huidallergie
HUIDIERALLERGIE	B2_D	Huidallergie of huiduitslag na contact met dieren
CONTACTALLERGIE	B2_B, B2_F en B2_G	Huidallergie of huiduitslag na contact met metaal, verzorgingsproducten, huishoud- onderhoudsproducten
VOEDELALLERGIE	A.2.2.	Ooit last van voedselallergie
HOOIKOORTS	B.1.12.	Ooit last van hooikoorts
RHINITIS	B.1.8.	Ooit last van niezen of lopende/verstopte neus wanneer geen verkoudheid
JEUKENDE HUIDUITSLAG	B.1.13.	Ooit last van jeukende huiduitslag
ECZEEM	B.1.18.	Ooit last van eczeem
ASTMA	B.4.	Astma door een arts vastgesteld
PIEPEN	B.1.1.	Ooit last van piepende of fluitende ademhaling
DROGE HOEST	B.1.6.	Ooit last van droge hoest 's nachts die niet gepaard ging met een verkoudheid
ONTSTEKING LUCHTWEGEN	A.2.5., A.2.6., A2.9. en A.2.10.	Keelontsteking door streptokokkeninfectie of andere keelontsteking of bronchitis of longontsteking
OORONTSTEKING	A.2.7.	Ooit last van oorontsteking
KROEP	A.2.8.	Ooit last van valse kroep
DIABETES	A.2.14.	Ooit diabetes

Tabel 2: Invloedsfactoren (confounders, covariaten) meegenomen in de statistische analyse

COVARIAAT/CONFOUNDER		CODE / EENHEID
fam_eczeem	Familiaal eczeem	0=nee; 1=ja
fam_astma	Familiaal astma	0=nee; 1=ja
fam_hooikoorts	Familiaal hooikoorts	0=nee; 1=ja
huisdieren	Huisdieren	0=nee; 1=ja
boerderijd	Boerderijdieren	0=nee; 1=ja
BMI_kind_kl	BMI kind	1= ≤ 15 kg/m ² ; 2=15-17 kg/m ² ; 3= > 17 kg/m ²
roken_trimdrie	roken derde trimester zwangerschap	0=nee; 1=ja
ETS	Environnemental Tobacco Smoke = roken in het bijzijn van het kind	0=nooit; 1=enkel voor 2,5 jaar; 2=vanaf 2,5 jaar tot nu; 3=altijd

COVARIAAT/CONFOUNDER		CODE / EENHEID
grootmoeva_vr	roken grootmoeder vaderskant vroeger	0=nee; 1=ja
grootvava_vr	roken grootvader vaderskant vroeger	0=nee; 1=ja
grootmoemoe_vr	roken grootmoeder moederskant vroeger	0=nee; 1=ja
grootvamoe_vr	roken grootvader moederskant vroeger	0=nee; 1=ja
borstvoe	borstvoeding	0=nee; 1=ja
borstvoe_excl	exclusief borstvoeding	weken
borstvoe_part	partieel borstvoeding	weken
beweging	sport kind vrije tijd	0=nooit; 1=1-2 keer/week; 2=3 of meer keer/week
zwembad	zwemmen in chloor zwembad voor 2,5 jaar	0=nee; 1=ja minstens 1x/week; 2=ja minstens 1x/maand
verdiktzw_kl	gewichtstoename tijdens zwangerschap	1= \leq 10 kilo; 2=10-20 kilo; 3= $>$ 20 kilo
creche	creche/onthaalmoeder voor 2,5 jaar	0=nee; 1=ja
aantal_kind_kl	aantal kinderen huishouden (dit kind inbegrepen)	1=één; 2=twee; 3=drie of meer
aantal_volw_kl	aantal volwassenen huishouden	1=één; 2=twee; 3=drie of meer
aantal_gezin_kl	aantal gezinsleden huishouden	1= \leq drie; 2=drie-vijf; 3=vijf of meer
vocht	vocht	0=nee; 1=ja
kachel	kachel	0=nee; 1=ja
TCB_kl	total chemical burden: som-parameter van binnenhuisgebruik waterdicht spray, luchtverfrisser sprays, andere luchtverfrissers, anti-geur sprays, geurkaarsen/wierrook, schoonmaak sprays, vloeibare schoonmaakproducten, producten meubelen/parket, chloor-houdende producten, ammoniak, antikalk-producten, oplosmiddelen, andere sprays, wasverzachter, vlekken spray. Hierbij werd per product het gebruik gescoord van 0 (nooit), 1 (<1x per week), 2 (1-3x per week) en 3 (>4x per week). De score werd opgeteld voor alle producten	1= \leq 10; 2=10-20; 3= $>$ 20
geslacht	geslacht	1=jongen; 2=meisje
leeftijd_moe_kl	leeftijd moeder bevalling	1= \leq 28 jaar; 2=28-31 jaar; 3= $>$ 31 jaar
seizoen	seizoen geboorte	1=lente; 2=zomer; 3=herfst; 4=winter
alcohol_zw	alcohol tijdens de zwangerschap	0=nee; 1=ja
leeftijd_kind_nu	leeftijd kind nu	1= \leq 9.5 jaar; 2= $>$ 9.5 jaar
opl_moe	opleiding moeder	1=lagere school; 2=lager secundair; 3=hoger secundair; 4=hoger onderwijs
opl_gezin	hoogste opleiding gezin	1=lagere school; 2=lager secundair; 3=hoger secundair; 4=hoger onderwijs
gewichtki_kl	gewicht kind bij geboorte	1= \leq 3200 g; 2=3200-3500 g; 3= $>$ 3500 g
rokerzw	roken tijdens de zwangerschap	0=nee; 1=ja

2.6. STATISTISCHE ANALYSE VAN LONGITUDINALE FOLLOW-UP GEGEVENS

De statistische analyse werd uitgevoerd om na te gaan wat de relatie was tussen luchtkwaliteitsdata of prenatale blootstellingsdata (gemeten in het navelstrengbloed) en het hebben van een bepaald gezondheidseindpunt in de periode na de kleutertijd (op het moment van de opvolgstudie). Daarnaast werd ook de relatie onderzocht van de navelstrengbloed-contaminanten en het voorkomen van het gezondheidseindpunt in verschillende levensfasen van het kind.

In de vragenlijst werd elke vraag naar het hebben van een bepaald gezondheidseindpunt (behalve voor astma) opgesplitst in vier mogelijke antwoorden: nooit; voorkomen voor de leeftijd van 2.5 jaar; voorkomen na de leeftijd van 2.5 jaar; en zowel voor als na de leeftijd van 2.5 jaar (vier eindpunt-types). Voor de analyse naar het al dan niet hebben van een bepaald eindpunt in de periode na de kleutertijd, (=binaire parameter als respons) werden de categorieën gecombineerd. De variabele had een: negatieve score op gezondheidseindpunt kindertijd, indien nooit voorgekomen of enkel optrad voor leeftijd van 2.5 jaar; positieve score op het gezondheidseindpunt kindertijd indien het voorkwam op leeftijd na 2.5 jaar of altijd voorkwam. Er werd dan verder voor de analyse van de invloedsparameters gewerkt met logistische regressiemodellen voor deze binaire eindpunten.

Voor alle eindpunten werden op voorhand de confounders gedefinieerd. Dit zijn vaste invloedsparameters welke steeds meegenomen werden in het meervoudig regressiemodel onafhankelijk of de parameter significant was. Geslacht van het kind werd steeds meegenomen en familiaal voorkomen astma, allergie of hooikoorts werd meegenomen in de modellen van de respectievelijke gezondheidseindpunten. Indien PCB's of andere organochloorverbindingen in het model werden gevoegd, werd ook het bloedvetgehalte als confounder meegenomen. Op basis van enkelvoudige logistische regressiemodellen werden de covariaten (Tabel 2) getest. Deze met een p-waarde < 0.25 werden meegenomen in het multipel model. Daarna werd een meervoudige regressie-analyse gelopen, waarbij, op basis van stapsgewijze selectieprocedures, enkel covariaten en blootstellingen met een p-waarde $\leq 0,05$ in het finaal model overgehouden werden. De blootstellingen werden elk in 'single exposure models' gefit. Voor de analyse van de vier eindpunt-types voor elk gezondheidseindpunt, werd een 'Generalized Logits Model' gebruikt voor de analyse van deze multinomiale respons. Op een identieke manier als hierboven beschreven voor het binair model werd een finaal multipel model bekomen, met dezelfde lijst van confounders/covariaten en blootstellingen.

2.7. BIJKOMENDE VERWERKING VAN GEGEVENS VAN DE KINDEREN WAARBIJ BIOMERKERMETINGEN UITGEVOERD WERDEN OP 3 JARIGE OF 7-JARIGE LEEFTIJD

Voor de groep van kinderen waar biomerkermetingen beschikbaar waren op de leeftijd van 3 of 7 jaar werd nagegaan in welke mate deze gegevens gelinkt waren met voorkomen van huidige luchtwegproblemen, allergieën en astma. Gezien de lage aantallen, zijn deze analyses eerder beschrijvend. Er werd m.b.v. de Mann-Whitney U-test nagegaan in welke mate kinderen met bepaalde gezondheidsuitkomst (op 9-10 jarige leeftijd), al op de leeftijd van 3 of 7 jaar een biemerkerwaarde hadden die verschillend was van de kinderen zonder de (latere) aandoening.

HOOFDSTUK 3. RESULTATEN

3.1. INTEGRATIE VAN DE DATASETS

Alle bevestigingen en biomerkmeteringen die uitgevoerd werden in de loop van de opvolging van de kinderen van de FLESH I geboortecohorte - en welke een verband houden met de astma en allergie outcome - staan opgesteld in Tabel 3. De data verzameld op de verschillende tijdstippen, werden samengevoegd in verschillende datasets met het identificatienummer van de individuen als gemeenschappelijke code.

Tabel 3: Overzicht van beschikbare datasets

Leeftijd	Aantal datafiles	gegevens
geboorte	3	Blootstellingsmetingen in navelstrengbloed +vragenlijst
3w, 6m, 12m, 18m, 24m, 30m	6	vragenlijst
3j	1	veldwerk: biomerkers + vragenlijst
4-7j	4	vragenlijst
7j	2	veldwerk: biomerkers+vragenlijst
8j	1	vragenlijst
10j	1	vragenlijst

Een oplijsting werd gemaakt van welke kinderen aan welk onderzoek hebben deelgenomen (Tabel 4). In de studiegroep van 595 9-10 jarigen namen 74 deelnemers deel aan de opvolgstudie astma/allergie, die liep tot de leeftijd van 3 jaar. Op het onderzoeksmoment op 7-jarige leeftijd werden 7 kinderen uit die opvolgstudie meegenomen en nog 65 extra gerecruteerd (ANIMO-studie) (Schoeters et al. 2011). Respectievelijk 67 en 23 ouders van de op 3 of 7 jaar onderzochte kinderen, en 253 van de 281 individuen die op 8 jaar een vragenlijst hebben ingevuld, deden ook nu mee aan de bevestiging op 9-10 jarige leeftijd.

Tabel 4: Overzicht van het aantal deelnemers aan bevestigingen en biomerkmeteringen bij de opeenvolgende studies op de FLESH-1 geboortecohorte

Opvolging	Vragenlijst ¹	SPT	spiro	mAPI	eNO	EBC pH	EBC protein	eVOC	8-oxodG urine	andere
geboorte	1196	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3 weken	150	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6 maanden	139	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12 maanden	136	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18 maanden	136	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24 maanden	133	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30 maanden	111	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Opvolging	Vragenlijst ¹	SPT	spiro	mAPI	eNO	EBC pH	EBC protein	eVOC	8- oxodG urine	andere
36 maanden	127	117	-	112	38	48	34	49	118	148 (stoelgangflora)
4 jaar	108	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5 jaar	96	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6 jaar	86	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7 jaar ²	86	-	4+28	-	4+62	7+62	-	-	0+65	-
8 jaar	281	-	-	-	-	-	-	-	-	120 (groei, huidplooi)
9-10 jaar	595	-	-	-	-	-	-	-	-	-

¹ vragenlijst: groei, dieet, huisdieren, ziektn, allergie, hygiëne, binnenhuis condities. Vanaf leeftijd van 4 jaar ook aangevuld met vragen over zwembadbezoek; Op 8jaar:allergiesymptomen, astma, groei&sexuele ontwikkeling, dieet, fysische activiteit, neurologische ontwikkeling (SDQ); Op 9-10 jaar:allergiesymptomen, astma, groei&sexuele ontwikkeling, dieet, fysische activiteit, woning, roken in omgeving, gebruik van huishoudproducten

² op 7-jarige leeftijd werden enkele kinderen uit de opvolgstudie tot 3 jaar onderzocht, maar vooral kinderen die bijkomend gerecruteerd werden uit andere aandachtsgebieden cf. aanduiding x+y, met x=uit astma/allergie opvolgstudiegroep en y= uit bijkomende nog niet opgevolgde studiegroep

3.2. UITSTUREN VAN DE VRAGENLIJSTEN

In eerste instantie diende er een update te gebeuren van de beschikbare adressen. Bij het aanschrijven van alle deelnemers in 2011 bleken 110 adressen ongeldig. Volgende bronnen werden geconsulteerd om deze terug op te sporen: via telefoongegevens nagaan van huidig adres, consultatie adreswijzigingen via de post. Op deze manier werden 108 adressen teruggevonden.

In september-oktober 2012 werden in totaal 1127 kinderen aangeschreven. Dit betekent iedereen van de oorspronkelijk 1196 pasgeboren, exclusief: N=65 individuen die bij het aanschrijven voor deelname aan de vragenlijst op 8 jaar vermeldden dat ze geen contact meer wensten, 1 overleden kind, 1 kind welk verhuisde naar het buitenland en 2 kinderen waarvan het huidig adres onvindbaar was.

Elk aangeschreven individu kreeg per post een brief, een geïnformeerd toestemmingsformulier (IC), en een vragenlijst toegestuurd (zie bijlage A,B). In het IC werd toestemming gevraagd om de gegevens uit de studie te koppelen aan de data verzameld in vorige studies. In ruil voor het volledig invullen van de vragenlijst ontvingen de deelnemers 25€. De deelnemers dienden hun rekeningnummer te vermelden en het bedrag werd overgeschreven. Drie deelnemers wensten geen vergoeding te ontvangen.

3.3. AANTAL DEELNEMERS, RESPONS

Mailings

Op 18 september 2012 werden 1127 vragenlijsten verstuurd, waarvan 227 kortere versies, waarin enkele vragen niet herhaald gesteld werden gezien die deelnemers op 8 jarige leeftijd al een

vragenlijst hadden ingevuld. Eén maand later, op 16 oktober 2012 werd een rappel gestuurd naar 785 ouders: 75 korte versie, 710 lange versie.

Respons

In het totaal antwoordden 318 deelnemers op de eerste mailing. Aanvankelijk kwamen 63 briefomslagen terug met de post vanwege onbekend adres. Voor 20 van deze individuen kon geen adres achterhaald worden (43 vragenlijsten werden verstuurd naar het nieuwe adres: daarvan kwamen 28 vragenlijsten ingevuld terug en van 15 mensen kregen we geen reactie). Gezien de vrij lage respons werd ter herinnering de mailing opnieuw verstuurd naar allen die niet hadden gereageerd. De inleidende brief werd aangepast. Er werd niet meer vermeld dat het een opvolgonderzoek was, om te vermijden dat mensen de indruk kregen dat ze toestemming gaven voor een verdere opvolging, wat niet de bedoeling was. Na deze tweede mailing kwamen 277 vragenlijsten ingevuld terug. De totale respons bedroeg: 595 vragenlijsten ingevuld/1107 verzonden (NB: 1127 – 20 onbekend adres) = **53,7%**. Na de afsluiting van de recruiteringsperiode op 15 januari 2013 kwamen nog 5 vragenlijsten binnen, welke niet zijn opgenomen bij de dataverwerking in de huidige studie. Van de 1196 oorspronkelijke deelnemers aan FLEHS I zijn er potentieel nog 1130 individuen die we in de toekomst kunnen benaderen. Hiervan zijn er 23 met een onbekend adres (Tabel 5).

Tabel 5: Respons van de studiebevolking

<i>Deelnemers</i>	<i>aantal</i>
Verzending brieven	
FLEHS 1 oorspronkelijk aantal deelnemers	1196
Kind overleden	1
Onbekend adres buitenland	1
Onbekend adres	2
Wenst geen contact meer	65
Potentieel aantal aangeschrevenen	1127
Respons	
eerste mailing	
Verstuurd aantal vragenlijsten	1127
Onbekend adres	20
Ingevulde vragenlijsten	318
Respons 1 ^{ste} mailing	318/1107= 28.7%
tweede mailing	
Verstuurd aantal vragenlijsten	785
Ingevulde vragenlijsten	277+5 ^(a)
Respons 2 ^{de} mailing	277/785= 35.3%
Totaal beide mailings	
Verstuurd aantal vragenlijsten	1127
Onbekend adres	20
Respons beide mailings	595/1107= 53.7%

^(a)3 vragenlijsten kwamen te laat toe na verstrijken van de indieningsdatum

3.4. VRAGENLIJSTEN: VOLLEDIGHEID EN CONSISTENTIE

Mensen die belangrijke vragen of meerdere vragen niet beantwoordden werden opgebeld, om de vragenlijst te vervolledigen. Er werden 113 deelnemers gecontacteerd: 10 via mail en 103 telefonisch. Informatie die niet werd verstrekt door de deelnemers, was van velerlei aard, maar vooral subvragen waren vaak niet volledig ingevuld.

Informatie over familiaal voorkomen van astma en allergie¹ (Tabel 6) werd zowel bevraagd in de vragenlijsten op de leeftijd van 9-10 jaar alsook in de vragenlijst bij de geboorte. De overeenkomst in antwoorden op die vragen werd nagegaan. Deze was vrij goed voor de vraag naar voorkomen van respectievelijk astma bij de moeder en de vader: ca. slechts 24 (7+17) en 17 (9+8) op een totaal van 595 individuen vulden de vragenlijst niet op dezelfde manier in (missers niet meegerekend). Bij bevraging naar voorkomen van hooikoorts in de familie was de overeenkomst minder goed met een 70-tal op een totaal van 595 individuen welke de vragenlijst op 9-10 jaar anders invulden in vergelijking met bij de geboorte. Er was geen trend in meer familiaal hooikoorts rapporteren nu in vergelijking met vroeger. De correlatiecoëfficiënt varieerde tussen 0.63 en 0.74 voor beide vragen gesteld op beide tijdstippen.

Tabel 6: Overeenkomst in beantwoording van de vragen naar astma en allergie bij moeder en vader in vragenlijst bij geboorte vs. de huidige vragenlijst bij leeftijd van 9-10 jaar (kruistabel)

		ANTWOORD in vragenlijst 9-10 jaar			
		0 (neen)	1 (ja)	missend	Totaal
ANTWOORD vragenlijst. GEBOOR TE	Astma moeder				
	0 (neen)	517	17	14	548
	1 (ja)	7	22	/	29
	missend	15	3	/	18
	Totaal	539	42	14	595
	Astma vader	0 (neen)	1 (ja)	missend	Totaal
	0 (neen)	486	8	15	509
	1 (ja)	9	26	2	37
	missend	44	2	3	49
	Totaal	539	36	20	595
	Hooikoorts moeder	0 (neen)	1 (ja)	missend	Totaal
	0 (neen)	376	40	12	428
	1 (ja)	30	109	1	140
	missend	21	6	/	27
	Totaal	427	155	13	595
	Hooikoorts vader	0 (neen)	1 (ja)	missend	Totaal
0 (neen)	379	25	15	419	
1 (ja)	45	84	6	135	
missend	32	6	3	41	
Totaal	456	115	24	595	

In de vragenlijst bij de geboorte werd gevraagd of de moeder rookte tijdens de zwangerschap. In de vragenlijst op 9-10 jaar werd gepolst naar roken tijdens het derde trimester van de zwangerschap (Tabel 7). Toch was de correlatie tussen de antwoorden in beide vragenlijsten erg goed ($r=0.83$), ondanks het feit dat de vraag niet identiek was en gezien het gegeven de moeder het niet meer exact wist, wat vooral het geval kan zijn als de moeder meerdere zwangerschappen doormaakte.

Tabel 7: Overeenkomst in beantwoording van de vraag naar roken van de moeder tijdens de zwangerschap in vragenlijst bij geboorte vs. de huidige vragenlijst bij leeftijd van 9-10 jaar (kruistabel)

Opvolgstudie 9-10 jaar	0 (neen)	1 (ja)	missend	Totaal
------------------------	----------	--------	---------	--------

¹ Moeder of vader van het kind heeft astma, moeder of vader van het kind heeft hooikoorts

Geboorte				
0 (neen)	511	3	/	514
1 (ja)	18	55	1	74
missend	5	2	/	7
Totaal	534	60	1	595

3.5. KARAKTERISTIEKEN STUDIEPOPULATIE

De huidige studiepopulatie bestond uit 51% jongens en de mediane leeftijd was 9.5 jaar. Kinderen die deelnamen hadden in respectievelijk 16.9, 32.9 en 42.9% van de gevallen een moeder of vader met astma, eczeem of hooikoorts. Dit percentage was erg vergelijkbaar met gegevens uit een recente bevraging bij 282 6-tot 11-jarige kinderen in het kader van een verkeersstudie in Antwerpen (Koppen et al. 2012). Over het algemeen waren de prevalenties van de zelfgerapporteerde allergieën lager dan deze in 2009-2010 bij 14-15 jarige jongeren bevroegd in de FLEHS-2 humane biomonitoring (bv. doctor diagnosed astma 6.0% vs. 8.2% bij de jongeren). Echter, het percentage gerapporteerde eczeem lag in de huidige studiegroep hoger dan bij de jongeren van de FLEHS-2 studie (18.0% vs. 12.9%). De prevalentie in Vlaanderen van astma over alle leeftijden bedroeg in het jaar 2008 3.2% bij vrouwen en 2.3% bij mannen (Gezondheidsenquête, 2008). Bij 14% van de respondenten werd of wordt gerookt als de kinderen in de omgeving zijn (ETS). Ook 12% van moeders rookte tijdens de zwangerschap, wat vergelijkbaar is met het Vlaams percentage van 10% (Gezondheidsenquête van 2008). Het merendeel van de kinderen werd geboren via een vaginale bevalling (95.4%, vs. 80.9% in Vlaanderen, Kind&Gezin). In de huidige studie bevonden zich slechts 3.9% vroeggeboren kinderen. Dit was duidelijk lager dan het percentage van 7.3% in de Vlaamse bevolking (Kind&Gezin, 2009). 65.2% van de kinderen kreeg borstvoeding, wat vergelijkbaar is met het Vlaams cijfer van 66.5% (Kind&Gezin, 2009). 66.7% van de kinderen ging voor de leeftijd van 2.5 jaar naar de onthaalmoeder of kinderkribbe. Veel gezinnen hadden huisdieren (66.2 %) en 20% van de kinderen had regelmatig contact met boerderijdieren.

Tabel 8: Beschrijvende statistiek voor de onderzoeksgroep van de opvolgstudie van de pasgeborenen

KARAKTERISTIEKEN	CODE/EENHEID	%	MEDIAAN	P ₂₅	P ₇₅
geslacht	jongen	51.1			
leeftijd kind nu	jaar		9.5	9.2	9.7
BMI kind	kg/m ²		16.1	14.9	17.9
lengte kind nu	cm		138.0	134.0	142.0
gewicht kind nu	kg		30.5	27.5	35.0
aantal gezinsleden huishouden	≤drie	15.1			
	drie-vijf	73.4			
	vijf of meer	11.5			
hoogste opleiding gezin (bevroegd bij geboorte)	lagere school	0.7			
	lager secundair	4.3			
	hoger secundair	65.9			
	hoger onderwijs	29.2			

KARAKTERISTIEKEN	CODE/EENHEID	%	MEDIAAN	P ₂₅	P ₇₅
FAMILIAAL ALLERGIE					
moeder of vader eczeem	ja	32.9			
moeder of vader astma	ja	16.9			
moeder of vader hooikoorts	ja	42.9			
ROOKBLOOTSTELLING					
roken als kind in omgeving (ETS)	nooit	86.0			
	enkel voor 2,5 jaar	2.7			
	na 2,5 jaar tot nu	5.7			
	vanaf geboorte tot nu	5.6			
roken tijdens zwangerschap (bevraagd bij geboorte)	ja	12.6			
roken in 3de trimester zwangerschap	ja	10.1			
roken grootmoeder vaders kant vroeger	0=nee; 1=ja	24.9			
roken grootvader vaders kant vroeger	0=nee; 1=ja	49.3			
roken grootmoeder moeders kant vroeger	0=nee; 1=ja	24.3			
roken grootvader moeders kant vroeger	0=nee; 1=ja	47.8			
ZWANGERSCHAP & BORSTVOEDING					
gewicht kind bij geboorte	gram		3350.0	3090.0	3635.0
vroeggeboorte (<37weken)	ja	3.9			
vaginale geboorte	ja	95.4			
seizoen geboorte	lente	27.1			
	zomer	20.5			
	herfst	28.3			
	winter	24.2			
leeftijd moeder bij bevalling	jaar		29.9	27.2	32.2
gewichtstoename tijdens zwangerschap	kg		14.0	10.0	18.0
alcohol tijdens de zwangerschap	ja	9.2			
borstvoeding	0=nee; 1=ja	65.2			
exclusief borstvoeding	weken		6.0	0.0	13.0
partieel borstvoeding	weken		2.0	0.0	16.0
sport kind in vrije tijd	nooit	9.4			
	1 of 2 keer/wk	49.6			
	>3 keer/wk	41.0			
LIFE STYLE/WONING					
zwemmen voor 2,5 jaar	neen	61.7			
	minstens 1x/mnd	22.5			
	minstens 1x/wk	15.8			
kinderkribbe/onthaalmoeder voor 2,5 jaar	ja	66.7			
huisdieren nu	ja	66.2			
regelmatig contact met boerderijdieren (vee, varkens, geiten, schapen of pluimvee)	ja	20.8			
vocht in de woning	ja	9.9			

KARAKTERISTIEKEN	CODE/EENHEID	%	MEDIAAN	P ₂₅	P ₇₅
haardvuur, kachel (hout of kolen)	ja	32.8			
total chemical burden (TCB) (som-parameter) ^a	score ≤10	19.9			
	score 10-20	66.1			
	score ≥20	14.0			

^a TCB= Totale som van binnenhuisgebruik van: waterdicht spray, luchtverfrisser sprays, andere luchtverfrissers, anti-geur sprays, geurkaarsen/wierrook, schoonmaak sprays, vloeibare schoonmaakproducten, producten meubelen/parket, chloorhoudende producten, ammoniak, antikalk-producten, oplosmiddelen, andere sprays, wasverzachter, vlekkenpray

3.6. BIOMERKERMETINGEN OP 3J OF 7J IN RELATIE TOT GEZONDHEIDSUITKOMST OP 9-10J

In de huidige studiegroep van 595 kinderen bevonden zich respectievelijk 68 en 67 kinderen waarbij op 3-jarige of 7-jarige leeftijd biomerkermetingen uitgevoerd werden die een inschatting geven van allergie (skin prick test, mAPI index berekening, spirometrie) en/of inflammatie/oxidatieve stress (eNO, EBC pH en eiwitten, 8-oxodG, VOC in ademlucht). Bij geen van deze kinderen werden zowel op 3 als op 7 jaar klinische metingen uitgevoerd.

Tabel 9: Biomerkermetingen bij de kinderen van de FLEHS-1 geboortecohorte op de leeftijd van 3 of 7 jaar en aantal van deze kinderen waarvan de ouders een opvolgingsvragenlijst op 9-10 jaar hebben ingevuld

	leeftijd	aantal individuen waarbij metingen	aantal deelnemers met vragenlijstgegevens op 9-10 jaar?
Skin Prick allergy test	3j	117	67
mAPI	3j	112	68
eNO	3j	38	23
	7j	4+62	21
EBC proteïnen	3j	34	17
EBC pH	3j	48	26
	7j	7+62	22
eVOC	3j	49	31
8-oxodG	3j	118	67
	7j	67	22
Spirometrie	7j	4+28 (+20 niet correct uitgevoerd)	

SPT: skin prick test: *igE* voor ei, melk, huisstofmijt, grassen; EBC= exhaled breath condensate: proteïnebepaling en/of pH; eNO: exhaled NO; eVOC: vluchtige organische componenten in ademlucht; 8-oxodG: 8-oxodeoxyguanosine

De relatie tussen berekende astma predictive index (mAPI) of de allergietest op de leeftijd van 3 jaar en het voorkomen van respectievelijk astma of enige vorm van allergie bij de 67 kinderen die ook op 9-10 jaar bevraagd zijn, werd nagegaan. Door de lage aantallen van astmatische (N=3) of allergische kinderen (N=4) in deze studiegroep van 67 kinderen, is het moeilijk een associatie met de vroegere testen te maken (Tabel 10).

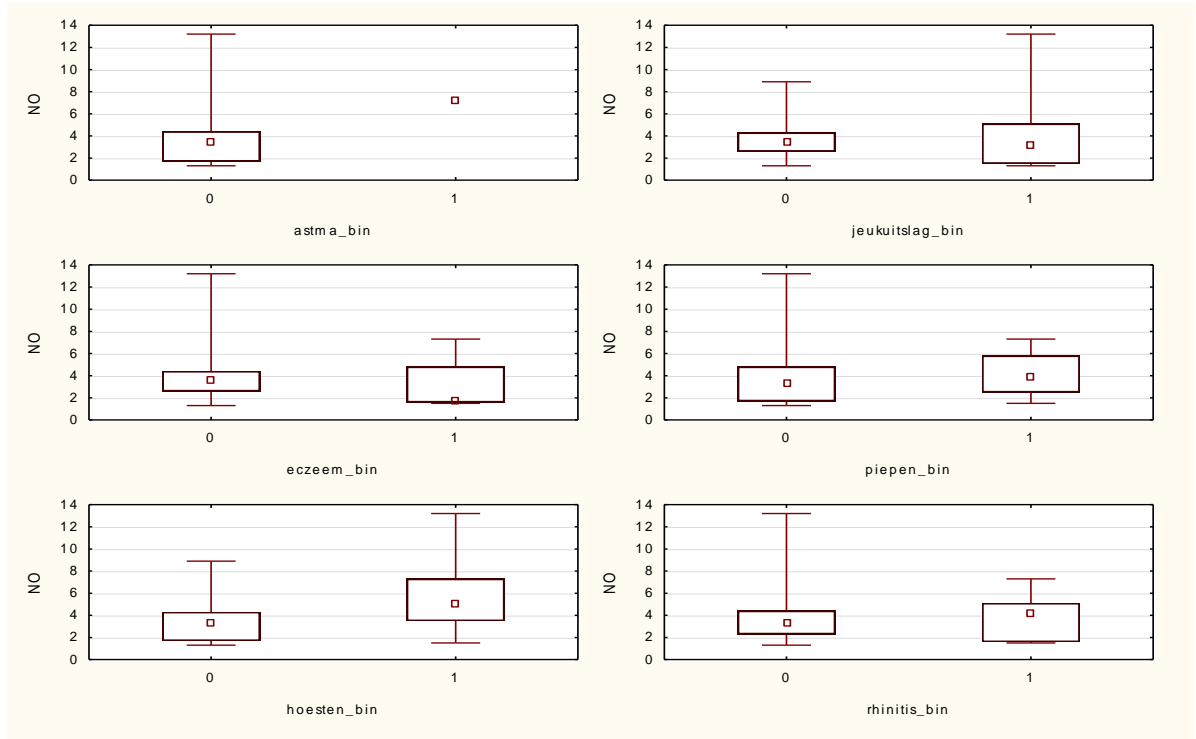
Tabel 10: Voorkomen van astma en enige vorm van allergie op 9-10 jarige leeftijd in relatie tot de astma predictive index (mAPI) of de skin prick allergietest bepaald op 3 jarige leeftijd

	mAPI 3j neg.	mAPI 3j pos.	totaal	p-waarde (Fisher exact test)
Astma op 9-10j	2/49	3/19	5/68 (7.4%)	0.12
	SPT 3j neg.	SPT 3j pos.	totaal	
Enige vorm allergie op 9-10j	24/58	4/9	28/67 (41.8%)	0.57

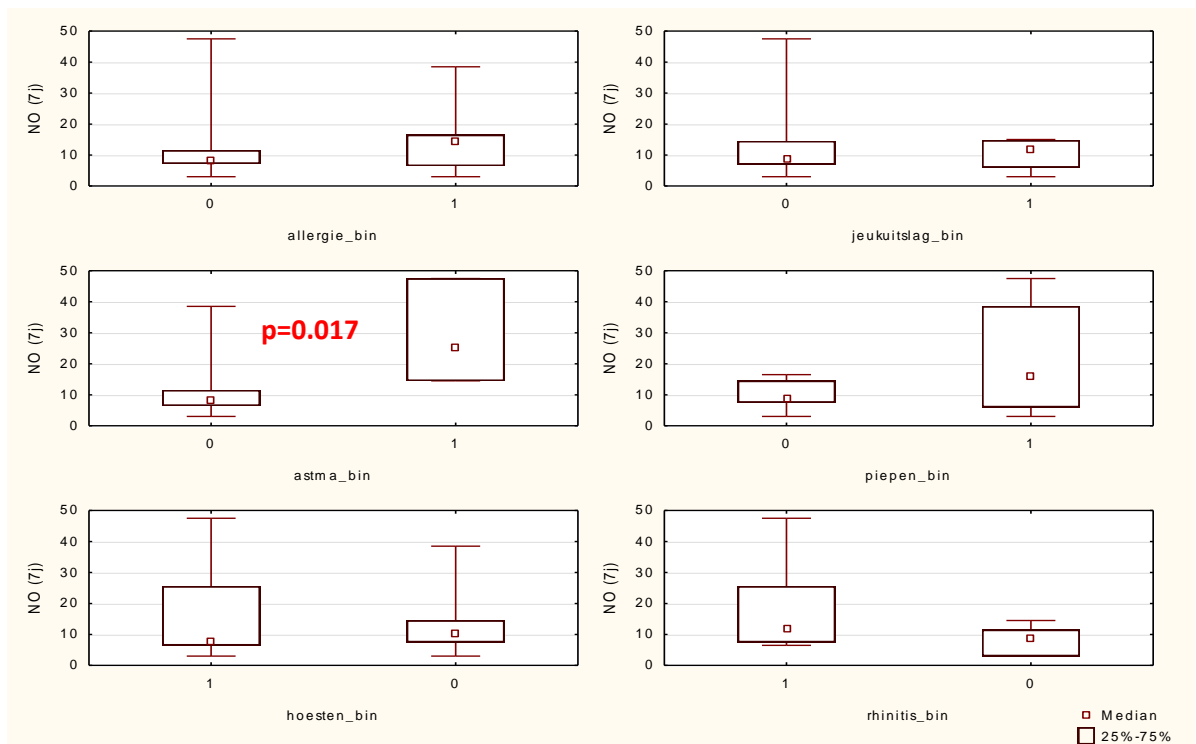
Verder werd eerder beschrijvend nagegaan in welke mate kinderen met bepaalde gezondheidsuitkomst (op 9-10 jarige leeftijd), al op de leeftijd van 3 of 7 jaar een biomerkerwaarde hadden die verschillend was van de kinderen zonder latere aandoening. Ook hier was de subset van kinderen waarvan vroegere metingen beschikbaar waren veelal te klein, maar er waren wel enkele trends te zien. De meting uitgevoerd op de leeftijd van 7 jaar gaf eerder een betere reflectie van de gezondheidsuitkomst dan deze op driejarige leeftijd, dit mogelijk doordat de symptomen dan al duidelijker waren:

eNO

Uitgeademd NO (eNO) is een stabiele merker voor atopie d.i. de gevoeligheid van een individu voor het ontwikkelen van allergie en astma. Bij kinderen wordt een eNO-waarde van >35 ppb beschouwd als een hoge risicofactor voor eosinofiele inflammatie in de luchtwegen. De waarden waren gelinkt met luchtweg- en allergieklachten bevraagd in de ISAAC-vragenlijst op 9-10 jaar. De bepaling van eNO op 3 of op 7 jaar lag hoger bij kinderen die op 9-10 jaar astma hadden: respectievelijk 1 met astma op totaal van 23 kinderen en 3 met astma op totaal van 21 kinderen, waarbij vroeger ook eNO meting werd uitgevoerd (Figuur 1, Figuur 2). Bloemen et al. (2010) beschreef eerder voor 39 3-jarige kinderen uit de volledige opvolgstudie astma-allergie, een associatie tussen eNO en respiratoire allergie (skin prick test) en een randsignificante link met piepende ademhaling, maar niet met de astma predictive index (mAPI).



Figuur 1: eNO gemeten op leeftijd 3 jaar (y-as, ppb) vs. voorkomen van gezondheidsuitkomst op de leeftijd van 9-10 jaar (x-as: binair (_bin): 0= neen, 1= ja) (bepaald met CLD88sp, EcoMedics). p-waarde van de Man-Whitney U-test aangeduid indien (rand)significat verschil

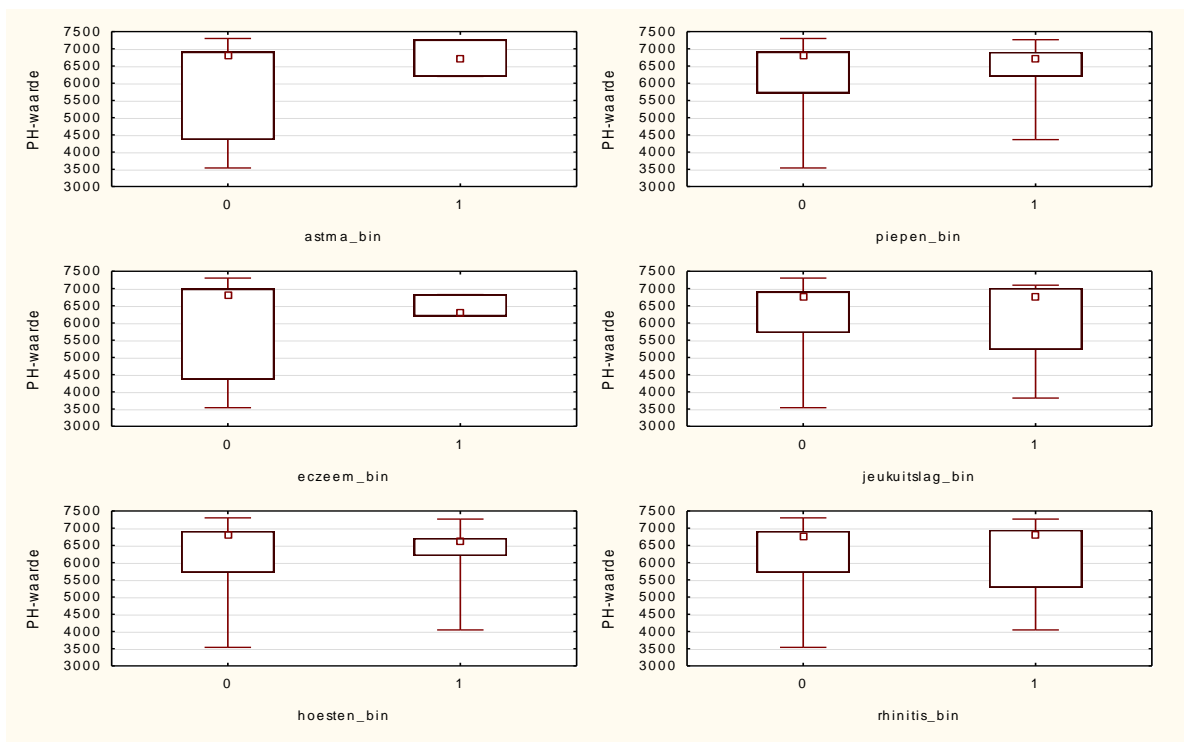


Figuur 2: eNO gemeten op leeftijd van 7 jaar (y-as,ppb) vs. voorkomen van gezondheidsuitkomst op de leeftijd van 9-10 jaar (x-as: binair (_bin): 0=neen, 1=ja) (bepaald met NIOX MINO mobiel toestel). p-waarde van de Man-Whitney U-test aangeduid indien (rand)significat verschil

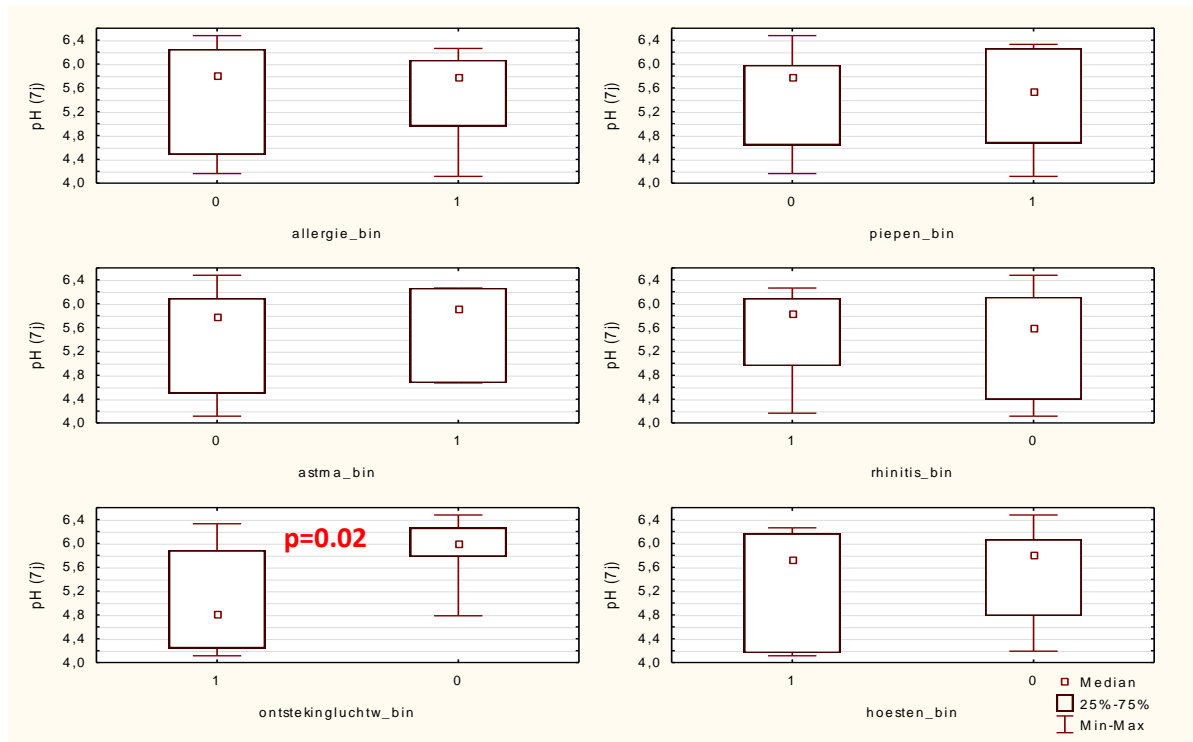
Zuurtgraad (pH) van het ademcondensaat

De pH van EBC, die verzuring van de luchtwegen reflecteert, kan een merker zijn voor luchtweginflammatie. In patiënten met astma of COPD en bij passief roken werd een daling van de pH van EBC geassocieerd met cellellingen van neutrofielen en/of eosinofielen in sputum, en/of met in EBC gemeten oxidatieve stressmerkers zoals 8-isoprostaan en waterstofperoxide (Kostikas et al. 2002; Kostikas et al. 2011; Kostikas et al. 2013).

In de huidige studie was de pH gemeten in ademcondensaat op de leeftijd van 7 jaar, lager bij kinderen die luchtwegontstekingen rapporteerden in de periode tot de leeftijd van 9 jaar (N= 10/totaal van 22 kinderen, Figuur 4). De gehalten bij de driejarigen was echter niet gelinkt met de later bevraagde gezondheidsuitkomsten (Figuur 3/Figuur 6). Ook op de leeftijd van 3 jaar werd in de volledige studiegroep van 48 kinderen waarbij de meting werd uitgevoerd, geen relatie beschreven tussen pH van EBC en piepen of allergie op die jonge leeftijd (Bloemen et al. 2010).



Figuur 3: pH van ademcondensaat gemeten op leeftijd 3 jaar (y-as, eenheid = 1000*pH-eenheden) vs. voorkomen van gezondheidsuitkomst op de leeftijd van 9-10 jaar (x-as: binair (_bin): 0= neen, 1= ja). p-waarde van de Man-Whitney U-test aangeduid indien (rand)significant verschil

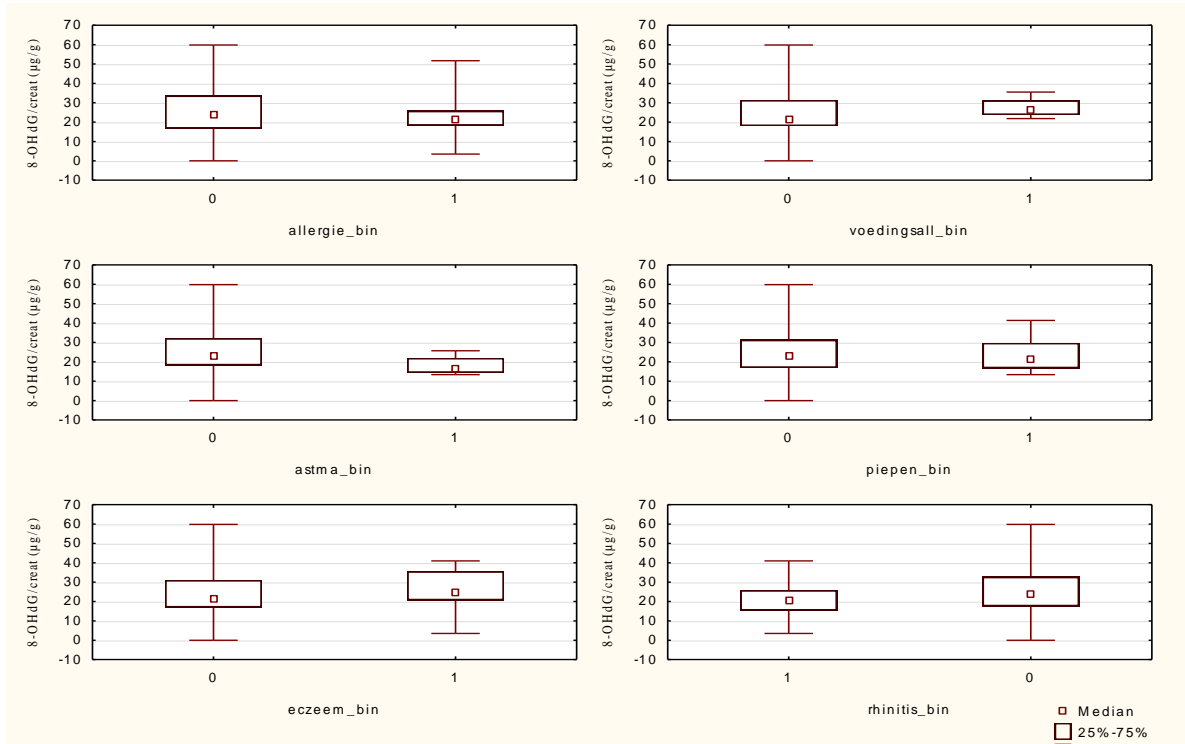


Figuur 4: pH van ademcondensaat gemeten op leeftijd 7 jaar (y-as) vs. voorkomen van gezondheidsuitkomst op de leeftijd van 9-10 jaar (x-as: binair (_bin): 0= neen, 1= ja). p-waarde van de Man-Whitney U-test aangeduid indien (rand)significant verschil

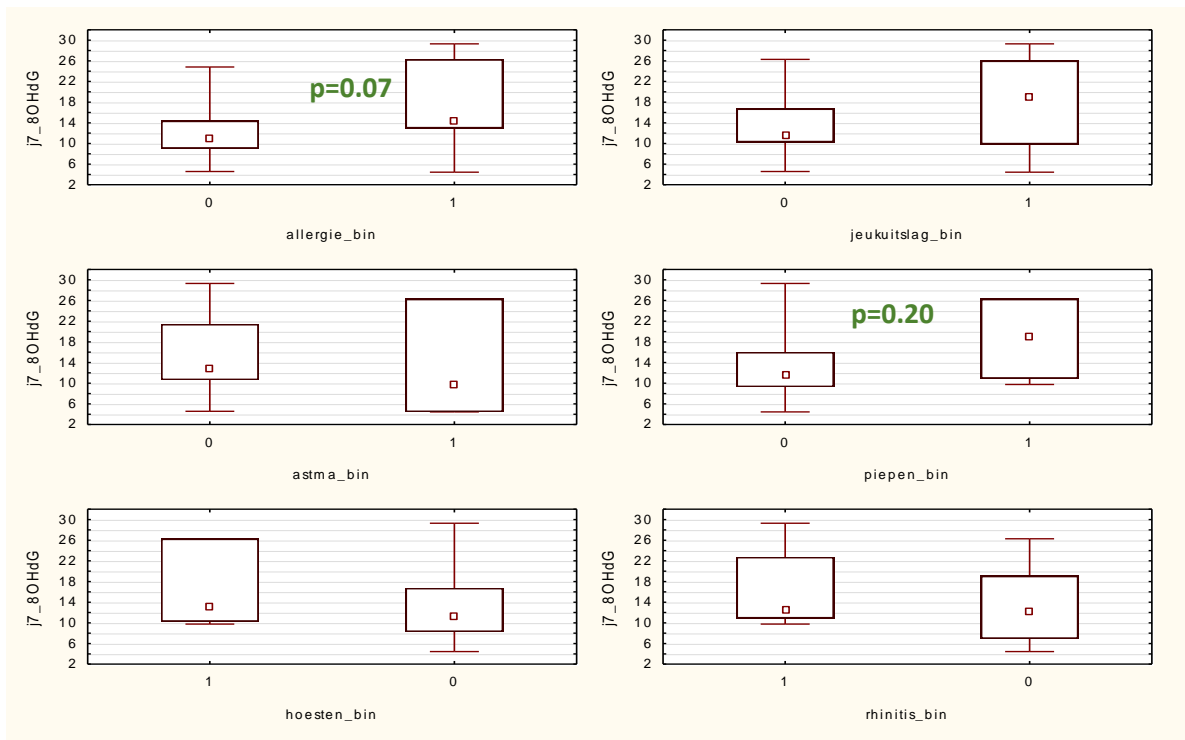
8-oxo deoxyguanosine in urine (8-oxodG)

8-oxodG gemeten in urine is een oxidatieve stress marker. Het is een primair DNA herstel product van geoxideerd guanine in de DNA strengen aanwezig (nucleotide excisie repair) en/of het herstel van 8-oxodGTP in de nucleotide-pool van de cel. In de 67 driejarigen van de opvolgstudie astma/allergie werd een mediaanwaarde van 21.8 $\mu\text{g/g}$ creatinine gemeten. Bij de groep van 22 zevenjarigen was dit 11.2 $\mu\text{g/g}$ creatinine. Jongere kinderen kunnen inderdaad een hoger percentage aan geoxideerd DNA in urine hebben, wat mogelijk te verklaren is door hun meer intensieve ademhaling. De gehalten bij de driejarigen was niet gelinkt met de later bevraagde gezondheidsuitkomsten (Figuur 6). Ook op de leeftijd van 3 jaar werd in de volledige studiegroep van 118 kinderen waarbij de meting werd uitgevoerd geen relatie gevonden tussen 8-oxodG in urine en piepen of allergie op de leeftijd van 3 jaar (Bloemen et al. 2010).

Kinderen die op 9-10 jaar enige vorm van allergie rapporteerden (N=10/totaal van 22), of last hadden van piepende ademhaling (N=6/22), hadden op 7-jarige leeftijd (rand) niet-significante hogere waarden aan 8-oxodG in urine (Figuur 6).



Figuur 5: 8-oxodG gemeten in urine leeftijd 3 jaar (y-as, µg/g creatinine) vs. voorkomen van gezondheidsuitkomst op de leeftijd van 9-10 jaar (x-as: binair (_bin): 0= neen, 1= ja). Indien de gezondheidsuitkomst significant meer voorkomt werd de p-waarde van de Man-Whitney U-test aangeduid

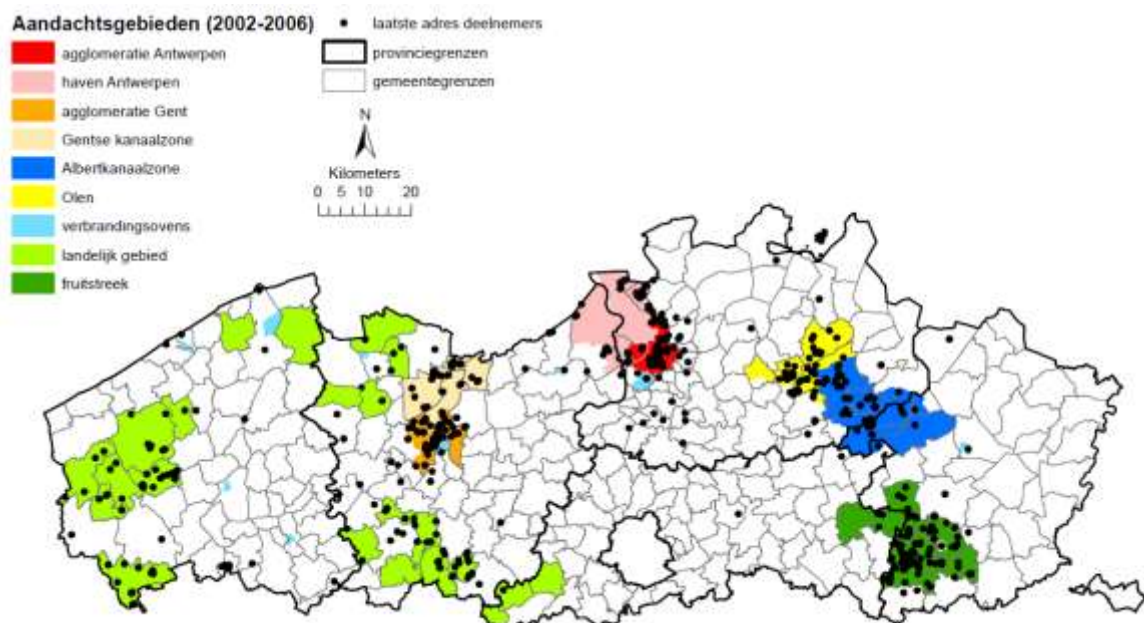


Figuur 6: 8-oxodG gemeten in urine leeftijd 7 jaar (y-as, µg/g creatinine) vs. voorkomen van gezondheidsuitkomst op de leeftijd van 9-10 jaar (x-as: binair (_bin): 0= neen, 1= ja). Indien de

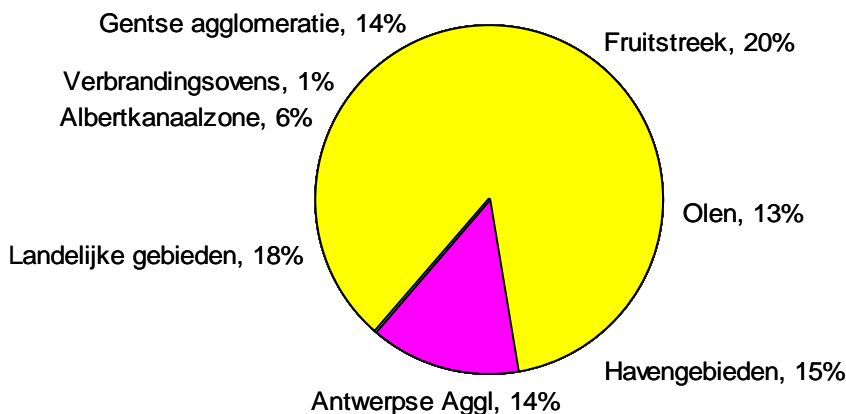
gezondheidsuitkomst significant meer voorkomt werd de *p*-waarde van de Man-Whitney U-test aangeduid

3.7. WOONPLAATSEN DEELNEMERS

De deelnemers aan de huidige bevraging kwamen uit 94 gemeenten (Figuur 7). 39.5% van de kinderen (N=226/572) verhuisden naar één of meerdere verschillende adressen in de periode vanaf de geboorte tot en met het moment waarop de vragenlijst werd afgenomen op de leeftijd van gemiddeld 9.5 jaar oud. Van diegenen die verhuisden, woonden 144 kinderen op het laatste adres in een andere 4x4km roostercel dan deze bij de geboorte (roostercellen werden gebruikt om luchtkwaliteitsdata toe te kennen). Bij acht kinderen werden twee thuisadressen opgegeven vanwege co-ouderschap. Voor de berekening van de blootstelling werd in dat geval een gemiddelde van de blootstelling op elk van de adressen genomen. 23 individuen konden niet opgenomen worden in de verwerking omdat er adresgegevens ontbraken of geen data opgegeven waren wanneer verhuis plaatsvond. Figuur 8 geeft weer hoe de deelnemers van de opvolgstudie verdeeld waren over de acht aandachtsgebieden waarin gerekruteerd werd tijdens de start van de FLEHS-1 campagne. 38% woonde in een meer landelijke regio (Fruitstreek + landelijke gebieden van O- en W-Vlaanderen), 28% hadden hun woonadres in twee grootstedelijke agglomeraties (Gentse en Antwerpse agglomeratie), 15% woonden in de havengebieden van deze steden en 20% woonde in regio's met andere industriële activiteiten (Verbrandingsovens, Albertkanaalzone en Olen) (Figuur 7, Figuur 8).



Figuur 7: Overzicht van de woonplaatsen (laatste adres deelnemers) op een kaart van Vlaanderen met aanduiding van de typegebieden waarin de moeders werden gerecruteerd in de periode 2002-2003



Figuur 8: Hoofdverblijfplaats van kinderen in de studie (= laatste adres bevraagd in de periode oktober 2012 tot januari 2013) opgedeeld volgens typegebieden waarin de moeders werden gerecruteerd in de periode 2002-2003

3.8. BLOOTSTELLINGSPARAMETERS VAN DE KINDEREN

De gegevens van de opvolgstudie werden op individueel niveau gekoppeld aan de waarden van de blootstellingsmerkers gemeten in de FLEHS I campagne en aan luchtkwaliteitsgegevens op de woonplaatsen in alle levensjaren. De chemische componenten gemeten in het navelstrengbloed zijn een maat voor de blootstelling van de moeder en voor de (milieu)startbelasting die de baby van de moeder meekrijgt bij de geboorte. Volgende stoffen werden gemeten in het navelstrengbloed: (i) PCB's (som van PCB 138, 153 en 180), p,p'-DDE (afbraakproduct van DDT) en hexachloorbenzeen (HCB) in plasma; (ii) zware metalen: lood en cadmium in volbloed. Een overzicht van de meetresultaten van de blootstellingsmerkers bij de geboorte en de luchtkwaliteitsdata wordt gegeven in Tabel 11, specifiek voor de deelnemers van de huidige opvolgstudie op 9-10 jarige leeftijd.

Tabel 11: Blootstellingsmerkers in navelstrengbloed, gemeten in de FLEHS-1 geboortecohorte en luchtkwaliteitsgegevens op de woonplaatsen van de kinderen die deelnamen aan de huidige opvolgstudie (N=595). Berekening van individuele concentraties luchtpolluenten over de kindertijd (volledige leven) gebaseerd op jaargemiddelde waarden voor alle adressen waarop ze achtereenvolgens woonden. Luchtkwaliteitsgegevens aangeleverd door IRCEL.

blootstelling		N	Gem	SD	IQR	P ₁₀	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅	P ₉₀	LOQ	# < LOQ	% < LOQ
Navelstrengbloedgehalten													
merker PCB's	ng/L	536	161,9	119,7	152,5	30	73	140	225,5	292	20 ^(a)	190	35,50%
HCB	ng/L	528	47,9	39,9	58	10	10	40	68	92	20	140	26,50%
DDE	ng/L	558	321,2	351,6	260	70	130	219	390	660	20	11	2,00%
cadmium	µg/L	556	0,50	0,70	0,70	0,00	0,00	0,20	0,70	1,40	0.09	188	33,80%
lood	µg/L	554	19,7	18,4	17,6	4,3	7,8	14,7	25,4	41,4	2	27	4,90%
Luchtkwaliteitsdata woonplaatsen													
PM₁₀	µg/m ³	569	29.5	3.1	4.8	25.5	27.1	28.7	31.9	34.1	-	-	-
PM_{2.5}	µg/m ³	572	19.8	1.9	3	17.9	18.3	19.2	21.3	22.9	-	-	-
NO₂	µg/m ³	569	25.2	7.9	11.1	17	19	23.2	30.1	36.9	-	-	-
O₃	µg/m ³	569	41.2	5.8	7.3	30.9	38.3	43.1	45.6	47.1	-	-	-

^(a) LOQ voor afzonderlijke congenere PCB 138, 153 en 180

Er werd nagegaan in welke mate de pollutieconcentraties van het navelstrengbloed onderling of eventueel met luchtkwaliteitsdata gecorreleerd waren. In het geval van een sterke correlatie kunnen ze niet samen als verklarende parameters in een statistisch regressiemodel opgenomen worden. De luchtkwaliteitsgegevens op de woonplaats(en) uitgemiddeld over de kindertijd waren over het algemeen nauwelijks gecorreleerd met de navelstrengbloedgehalten aan HCB, DDE, merker PCB's, cadmium en lood. Echter, het gehalte van som PCB's in navelstrengbloed bleek significant gelinkt aan de PM₁₀ en PM_{2.5} luchtconcentraties (Tabel 12). De loodwaarden in navelstrengbloed waren randsignificant positief geassocieerd met PM₁₀ en NO₂ luchtconcentraties uitgemiddeld over het leven voor de woonplaats van het kind.

Tabel 12: Spearman rank correlatiecoëfficiënten tussen concentraties aan chemische componenten gemeten in het navelstrengbloed van de moeder en gemiddelde luchtpolluentconcentraties uitgemiddeld over de levensperiode van het 9-10 jarig kind

Navelstrengbloed- & luchtpolluent	Valid N	Spearman R	p-value
Som PCB & PM ₁₀ _leven	529	0.20	0.00001
Som PCB & NO ₂ _leven	529	0.07	0.13
Som PCB & O ₃ _leven	529	-0.16	0.0003
Som PCB & PM _{2.5} _leven	532	0.13	0.002
Cd & PM ₁₀ _leven	537	-0.04	0.37
Cd & NO ₂ _leven	537	-0.03	0.45
Cd & O ₃ _leven	537	0.03	0.56
Cd & PM _{2.5} _leven	540	-0.02	0.59
Pb & PM ₁₀ _leven	537	0.08	0.08
Pb & NO ₂ _leven	537	0.08	0.05
Pb & O ₃ _leven	537	-0.08	0.06
Pb & PM _{2.5} _leven	540	0.05	0.24
HCB & PM ₁₀ _leven	521	0.05	0.24
HCB & NO ₂ _leven	521	-0.06	0.20

Navelstrengbloed- & luchtpolluent	Valid N	Spearman R	p-value
HCB & O ₃ _leven	521	-0.04	0.37
HCB & PM _{2,5} _leven	524	-0.01	0.89
DDE & PM ₁₀ _leven	551	0.06	0.13
DDE & NO ₂ _leven	551	-0.06	0.19
DDE & O ₃ _leven	551	-0.03	0.43
DDE & PM _{2,5} _leven	554	-0.01	0.87

De luchtpolluenten waren zoals verwacht onderling sterk gecorreleerd. Vooral de concentratie NO₂ en ozon linkten sterk negatief. Dit kan verklaard worden op basis van de fotochemie van ozonvorming. Het ontstaat als secundair product door de werking van zonlicht op de andere polluenten.² Het is vrijwel onmogelijk om de rol van iedere polluent afzonderlijk na te gaan in een epidemiologische studieopzet. Een polluent treedt meestal op als merker voor een polluentenmix (Sunyer et al. 1997). In het huidige rapport werd geopteerd om de invloed van de luchtpolluenten afzonderlijke analyseren in 'single pollutant modellen'. Hierbij wordt elke polluent afzonderlijk, samen met verschillende invloedsfactoren, gerelateerd aan de gezondheidsuitkomst. De polluenten zijn derhalve misschien niet (alleen) de oorzaak van de gemeten effecten maar kunnen eventueel een proxy zijn voor andere stoffen of stressoren in het luchtmengsel. Indien er een significante impact was van in navelstrengbloed gemeten componenten met dezelfde gezondheidsuitkomst, werd deze mee in het statistisch model met de luchtpolluenten opgenomen.

Tabel 13: Spearman rank correlaties berekend tussen de blootstellingsgegevens van de kinderen in de huidige studie. Voor elk kind werd een gemiddelde concentratie aan PM₁₀, PM_{2,5}, NO₂ en O₃ berekend voor de voorbije levensperiode op basis van jaargemiddelde waarden op de opeenvolgende woonplaatsen.

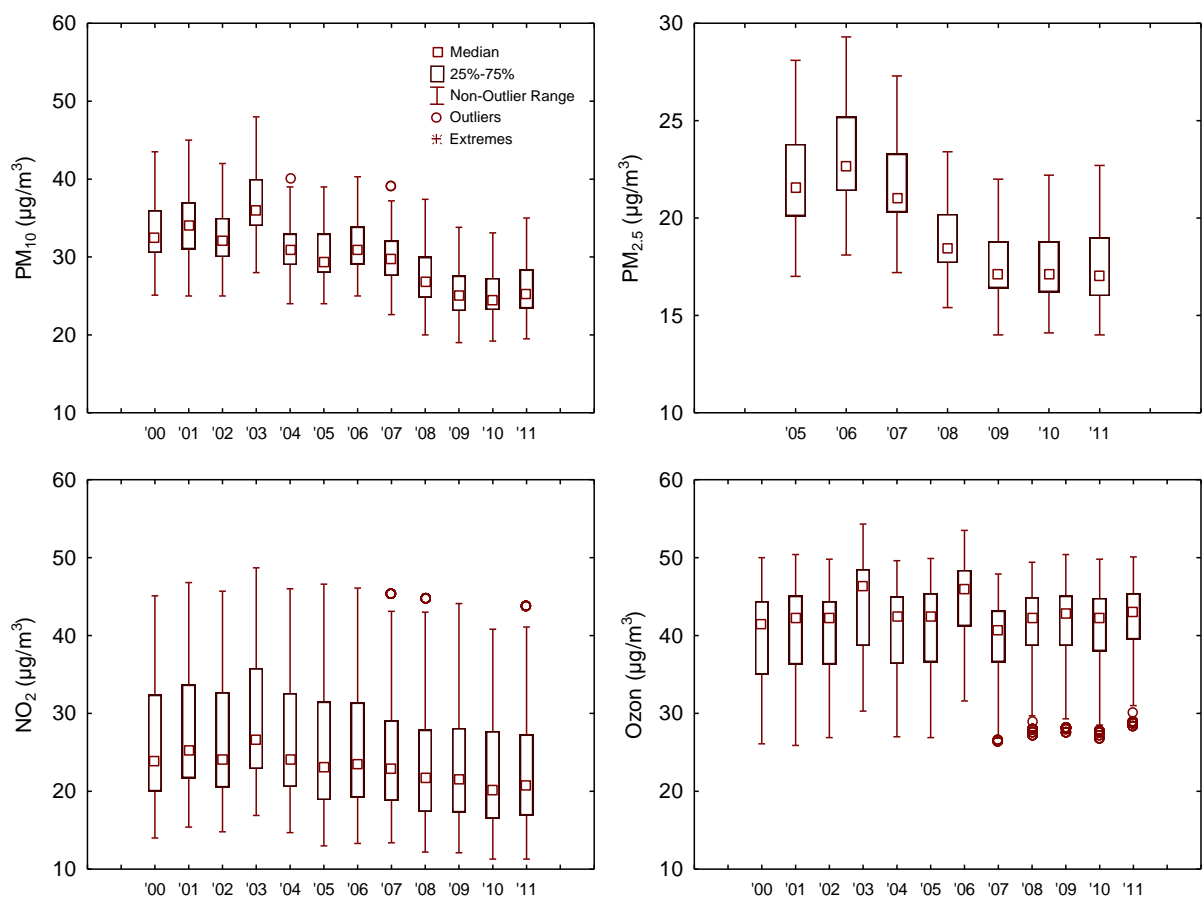
	HCB	DDE	cadmium	lood	PM ₁₀	PM _{2,5}	NO ₂	O ₃
Som mPCB	0.68	0.66	-0.01	0.11	0.2	0.13	0.07	-0.16
HCB	1	0.63	0.005	0.08	0.05	-0.006	-0.06	-0.04
DDE		1	0.02	0.08	0.06	-0.007	-0.06	-0.03
cadmium			1	0.47	-0.04	-0.02	-0.03	0.03
lood				1	0.08	0.05	0.08	-0.08
PM ₁₀					1	0.89	0.79	-0.87
PM _{2,5}						1	0.76	-0.77
NO ₂							1	-0.94
O ₃								1

In Figuur 89 worden de jaargemiddelde concentraties voorgesteld voor elk van de luchtpolluenten in de periode van 2000 t.e.m. 2011. Bij de partikelconcentraties is er een dalende trend te zien in

² NO₂ wordt door het zonlicht omgezet in NO en molecuair O. Dit molecuair O reageert met O₂ om ozon te vormen (kan grote afstanden afleggen waardoor de hoogste waarden meestal ver van de bronactiviteit voorkomen). Ozon kan ook weer afgebroken worden door NO ter vorming van NO₂ en zuurstof. In aanwezigheid echter van reactieve koolwaterstoffen (NMVOS) en onder de vereiste meteorologische omstandigheden (zonlicht en hoge temperatuur) wordt enerzijds NO₂ aangemaakt en wordt anderzijds de afbraak van ozon door NO sterk afgeremd. Dit resulteert in een netto aangroei van ozon.

jaargemiddelde concentratie voor de laatste vier jaren van die tijdsspanne. De correlatie tussen de jaargemiddelde van een bepaalde pollutant voor de verschillende jaren was erg hoog, nl. in de range van $r=0.74$ tot $r=0.99$ voor PM_{10} concentraties. Voor de ander pollutanten lagen de Spearman rank correlaties hoger dan $r=0.83$ tot $r=0.99$. De kinderen in de huidige studie werden geboren in de kalenderjaren 2002 en 2003. De correlatie tussen PM_{10} in eerste levensjaar en PM_{10} uitgemiddeld over het hele leven bedroeg 0.86, voor NO_2 en ozon was de correlatiecoëfficiënt respectievelijk 0.95 en 0.94. Dit betekent dat het niet mogelijk was om na te gaan of de impact van deze luchtpolluenten op deze gezondheidseindpunten een gevolg was van concentraties voor, tijdens en/of kort na de geboorte, en/of tijdens de voorbije kinderjaren.

Uit de totale groep van 595 kinderen waren er 144 welke in een andere roostercel woonde bij geboorte in vergelijking met het adres op de leeftijd van 9-10 jaar. De correlatie tussen de luchtpolluenten op beide adressen was ook in dat geval nog vrij hoog, met Spearman rank $r > 0.50$. Voor $PM_{2.5}$ waren er slechts gegevens beschikbaar vanaf het kalenderjaar 2005.



Figuur 9: Jaargemiddelde concentraties van PM_{10} , $PM_{2.5}$, NO_2 en ozon op de woonplaatsen (bepaald via interpolatiemodel) van de deelnemers aan de opvolgstudie astma/allergie voor de jaren 2000 tot en met 2011. $PM_{2.5}$ wordt slechts sinds 2005 op de meetposten gemeten. Voor PM_{10} , $PM_{2.5}$, NO_2 en ozon werd het jaargemiddelde berekend op basis van daggemiddelde concentraties.

3.9. PREVALENTIE VOORKOMEN LUCHTWEGAANDOENINGEN, ALLERGIE, IMMUNOLOGISCHE AANDOENINGEN IN DE STUDIEPOPULATIE

Rhinitis is de wetenschappelijke naam voor allergische ontsteking van de neusslijmvliezen. In de groep van de 9-10 jarige kinderen had 29% van de kinderen last van rhinitis na de kleutertijd (= in de periode na 2.5 jarige leeftijd of zowel in periode voor als na 2.5j). Dit percentage was erg vergelijkbaar met gegevens uit een recente bevraging bij 282 6- tot 11-jarige kinderen in het kader van een verkeersstudie in Antwerpen (Koppen et al. 2012), waarbij 31.2% van de kinderen rapporteerde de laatste 12 maanden last te hebben van rhinitis (niezen of neusloop zonder verkoudheid). 45.0% van de 9-10 jarige kinderen in de huidige studie, had enige vorm van allergie. Hooikoorts, de bekendste en meest voorkomende vorm van rhinitis - nl. een allergische reactie op voornamelijk graspollen - kwam voor bij 9.0% van de kinderen. In de boven genoemde studie bij Antwerpse schoolkinderen bedroeg dit percentage 9.6%.

Jeukende huiduitslag en eczeem kwamen voor bij een vijfde, nl. respectievelijk bij 22.0 en 18.4 % van de kinderen. In de recent uitgevoerde Antwerpse verkeersstudie waren deze percentages hoger, respectievelijk 27.0 en 29.4%. Het percentage kinderen met 'doctor diagnosed astma' was 6.0 %, dit was hetzelfde percentage als geobserveerd bij bevraging van FLESH-1 kinderen op 7 en 8-jarige leeftijd.

Astma kan o.a. opgesplitst worden in allergische en niet-allergische astma. Bij de 33 kinderen met astma, waren er 15 met en 18 zonder enige vorm van zelfgerapporteerde allergie (niet-allergische astma). Sram et al. (2013) rapporteerde recent een specifiek moleculair meer allergisch genexpressieprofiel bij astmapatiënten in een controlegebied versus een industrieel verontreinigd gebied. In de huidige studie hadden de kinderen met allergische astma (N=15) niet-significante hogere waarden aan PM₁₀, PM_{2.5} en NO₂ dan de astmakinderen zonder allergie (N=18).

De NO₂ concentratie uitgemiddeld over het leven bedroeg respectievelijk 29.7 vs. 24.5 µg/m³ op de woonlocaties van de allergische vs. niet-allergische astmatici (mediaanwaarden, p=0.09, Mann-Whitney U-test).

Tabel 14: Voorkomen van gezondheidspunten op de verschillende leeftijdsfasen van het 9-10 jarige kind

EINDPUNT	Aantal ^(a)						Percentage (%) ^(a)				
	Tot.	nooit	voor 2.5j	na 2.5j	altijd	na kleuter	nooit	voor 2.5j	na 2.5j	altijd	na kleuter
enige vorm allergie	595	284	43	164	102	266	47,9	7,3	27,7	17,2	45,0
huisdierallergie	592	565	5	13	10	23	95,3	0,8	2,2	1,7	4,0
contactallergie	595	461	32	63	38	101	77,6	5,4	10,6	6,4	17,0
voedselallergie	592	539	29	13	10	24	91,2	4,9	2,2	1,7	4,0
hooikoorts	593	536	3	42	12	54	90,4	0,5	7,1	2,0	9,0
rhinitis	595	405	13	78	99	177	68,1	2,2	13,1	16,6	30,0
jeukende huiduitslag	593	427	34	79	53	132	72,0	5,7	13,3	8,9	22,0
eczeem	592	446	37	49	60	109	75,3	6,3	8,3	10,1	18,0
astma	595					33					6,0

	Aantal ^(a)						Percentage (%) ^(a)				
piepen	595	420	83	31	61	92	70,6	13,9	5,2	10,3	15,0
hoesten 's nachts	595	373	40	81	101	182	62,7	6,7	13,6	17,0	31,0
ontsteking luchtwegen	595	227	65	110	109	303	44,4	12,7	21,5	21,3	51,0
oorontsteking	588	284	73	85	98	231	52,6	13,5	15,7	18,1	39,0
kroep	588	482	53	15	23	53	84,1	9,2	2,6	4,0	9,0
diabetes	594	593	1	0	0	0	99,8	0,2	0,0	0,0	0,0

(a) Bij berekening van aantallen en percentage voorkomen na de kleutertijd, werden de antwoorden 'ja, weet leeftijd niet meer' meegeteld als 'voorkomen gezondheidseindpunt in de kleutertijd'. Dit maakt dat voorkomen in de kleutertijd niet altijd gelijk is aan voorkomen na leeftijd van 2.5j + voorkomen op alle leeftijden. De antwoorden werden niet meegeteld (op missing gezet) voor berekening percentage van voorkomen op verschillende leeftijden.

Bij dezelfde kinderen kwamen vaak meerdere gezondheidsuitkomsten voor. Rhinitis was zoals verwacht sterk gelinkt met hooikoorts ($r=0.36$). Nachtelijk hoesten correleerde goed met piepende ademhaling ($r=0.29$) en astma ($r=0.27$). Kinderen die vaker luchtwegontstekingen hadden, bleken ook vaker last te hebben van oorontsteking ($r=0.35$), piepen ($r=0.22$), hoesten ($r=0.17$), rhinitis ($r=0.19$) en hooikoorts ($r=0.16$). Ook huisdierallergie bleek goed gelinkt met hooikoorts ($r=0.27$), eczeem ($r=0.16$) en astma ($r=0.18$) en in mindere mate met voedingsallergie ($r=0.10$). De combinatieparameter 'enige vorm van allergie' was uiteraard gecorreleerd met hooikoorts, rhinitis, jeukuitslag en eczeem. Al deze correlaties geven aan dat een bepaalde gezondheidsuitkomst proxy kan zijn voor meerdere symptomen die zich samen voordoen.

Tabel 15: Spearman rank correlatiecoëfficiënten tussen het voorkomen van de verschillende ziekteuitkomsten bij de deelnemers aan de bevraging op 9-10 jaar (vetgedrukt en onderlijnd: $p<0.01$; vetgedrukt: $p<0.05$)

	Oorontsteking	piepen	hoesten	rhinitis	Hooikoorts	Jeukuitslag	eczeem	astma	allergie	huisdierallergie	contactallergie	voedingallergie
Ontsteking luchtwegen	<u>0.35</u>	<u>0.22</u>	<u>0.17</u>	<u>0.19</u>	<u>0.16</u>	<u>0.11</u>	<u>0.09</u>	0.06	<u>0.14</u>	<u>0.09</u>	<u>0.09</u>	0.00
Oorontsteking	1.00	<u>0.11</u>	<u>0.10</u>	<u>0.10</u>	<u>0.09</u>	0.06	0.07	0.05	<u>0.11</u>	0.00	0.06	0.01
piepen		1.00	<u>0.29</u>	<u>0.21</u>	<u>0.14</u>	0.08	<u>0.16</u>	<u>0.34</u>	<u>0.08</u>	<u>0.13</u>	0.05	<u>0.11</u>
hoesten			1.00	<u>0.41</u>	<u>0.18</u>	<u>0.15</u>	<u>0.14</u>	<u>0.27</u>	0.06	<u>0.09</u>	<u>0.11</u>	0.05
rhinitis				1.00	<u>0.36</u>	<u>0.12</u>	<u>0.11</u>	<u>0.18</u>	<u>0.17</u>	<u>0.14</u>	0.07	<u>0.11</u>
hooikoorts					1.00	<u>0.17</u>	<u>0.18</u>	<u>0.10</u>	<u>0.35</u>	<u>0.27</u>	<u>0.09</u>	<u>0.08</u>
jeukuitslag						1.00	<u>0.26</u>	0.05	<u>0.29</u>	<u>0.11</u>	<u>0.29</u>	0.00
eczeem							1.00	<u>0.13</u>	<u>0.29</u>	<u>0.16</u>	<u>0.29</u>	0.04
astma								1.00	0.00	<u>0.18</u>	0.03	<u>0.10</u>
allergie									1.00	<u>0.22</u>	<u>0.50</u>	<u>0.09</u>
huisdierall										1.00	<u>0.10</u>	0.00
contactall											1.00	0.02

In elk van de geografische gebieden kwamen de klachten in min of meer gelijke mate voor. Het percentage astmatische kinderen was significant verschillend tussen de gebieden, met hogere prevalenties in Olen en de Antwerpse agglomeratie. Ook de moeders uit FLEHS-1 hadden meer astmaklachten in de regio Antwerpen, maar het meer voorkomen van astma in de regio Olen, werd eerder niet geobserveerd (Steunpunt M&G 2005).

Tabel 16: Overzicht van 'nu' voorkomen gezondheidseindpunten in de verschillende typegebieden, uitgedrukt als percentage van het bevraagde aantal individuen in elke gebied (NB: verbrandingsoven gebied en Albertkanaalzone niet weergegeven omwille van lage aantallen individuen in deze gebieden, resp. N= 8 en 33)

GEZONDHEIDSEINDPUNT	Percentage voorkomen in:					
	Antw. Aggl (N=83)	Havengebieden (N=88)	Fruittreek (N=118)	Olen (N=74)	Gentse Aggl. (N=83)	Landelijk (N=104)
enige vorm allergie	50.6	49.9	41.5	35.1	55.4	38.5
huisdierallergie	3.7	2.3	6.8	1.4	2.4	3.9
contactallergie	16.9	15.9	16.1	10.8	22.9	19.2
voedselallergie	4,8	2,3	3,4	5,4	6,1	3,9
hooikoorts	6,0	9,1	12,7	9,6	9,8	5,8
rhinitis	31,3	35,2	29,7	21,6	37,3	27,9
jeukende huiduitslag	27,7	24,1	22,9	15,1	26,5	19,2
eczeem	17,1	19,8	21,2	9,5	25,3	19,2
astma	7,2	5,7	1,7	8,1	4,8	3,8
piepen	10,8	14,8	12,7	23,0	15,7	16,3
hoesten 's nachts	30,1	34,1	28,8	28,4	36,1	25,0
ontsteking luchtwegen	42,2	52,3	61,0	54,1	44,6	49,0
oorontsteking	43,9	36,8	44,4	35,6	39,5	38,8

3.10. RELATIE BLOOTSTELLINGSMETINGEN IN NAVELSTRENGBLOED EN LUCHTKWALITEITSDATA MET ASTMA/ALLERGIE EN LUCHTWEGAANDOENINGEN IN KINDERTIJD

Alle beschikbare chemische contaminantconcentraties in het navelstrengbloed en luchtkwaliteitsdata (Tabel 11), werden gelinkt aan de gezondheidsuitkomsten bevraagd in de populatie van 9-10 jarigen (opgeijst in Tabel 14). De statistisch significante relaties worden weergegeven in Tabel 18-Tabel 19

Voor 144 kinderen waarvan het laatste adres in een andere rooster cel lag dan het geboorteadres, werd nagegaan welke luchtpolluentconcentratie een belangrijkere impact had: deze van het geboorteaar (op het geboorteadres) of van het laatste jaar 2011 (op het laatste adres). De concentraties uitgemiddeld voor die perioden werden apart en samen in het model gestopt. Indien de relaties in deze subset van verhuisde kinderen werd uitgevoerd, waren de - voor de volledige groep geldende verbanden tussen luchtkwaliteit en ziekteuitkomsten (zie verder) - niet meer significant. Bij statistische analyse van de volledige studiegroep (N= 595) was er nauwelijks verschil in OR en significantie indien in het regressiemodel de luchtconcentratie op de geboorteplaats of in

het laatste levensjaar ingevoerd werd. De OR voor de invloed van de luchtpolluent was meestal iets signifikanter wanneer de luchtconcentratie uitgemiddeld over het volledige leven werd gebruikt. De concentraties van een luchtpolluent uitgemiddeld over verschillende tijdsperioden werden niet samen in het model gebracht, vanwege de erg sterke correlaties tussen de gehalten op de verschillende tijdstippen.

NB: Gezien bij weinige van de 595 kinderen ook eerdere gezondheidsdata beschikbaar waren, werd de statistiek cross-sectioneel uitgevoerd, waarbij de invloedsparameters die in het model meegenomen werden niet variabel zijn over de tijd. Bij deze aanpak is er reversieve causaliteit mogelijk. Het kan m.a.w. strikt gezien niet bepaald worden of de determinanten voorafgaan aan de ziekteuitkomst of dat de ziekteuitkomst, de determinanten bepaald.

Astma

Het voorkomen van astma bij de 9-10 jarige kinderen was geassocieerd met een hoger gehalte aan PM_{2.5} of PM₁₀ en merker PCB's in het navelstrengbloed. Deze polluenten werden afzonderlijk in het statistisch model gestopt. Indien één van de luchtpolluenten samen met PCB's het model worden opgenomen bleef enkel de concentratie aan merker PCB's in het navelstrengbloed significant (cf. model 1 in Tabel 17). Vermoedelijk was dit omdat ze gedeeltelijk dezelfde variabiliteit verklaarden: PCB en PM₁₀ of PM_{2.5} waren enigszins gecorreleerd (spearman rank $r=0.12$, $p=0.007$). Het familiaal voorkomen van astma was een belangrijke invloedsparameter voor astma bij de kinderen. Moeders met astma hadden echter niet meer PCB's in het navelstrengbloed dan moeders zonder astma, zoals dit eerder werd beschreven voor kinderen met astma (Tsuji et al. 2012). Dit betekent dat PCB hier geen proxy was voor familiaal astma. De gechloreerde componenten als PCB's, HCB en DDE komen vaak samen in gelijke mate voor en hebben gelijkaardige werkingsmechanismen. Eerder werd bij 136 FLEHS-1 kinderen die opgevolgd werden tot de leeftijd van drie jaar, een verband beschreven tussen het navelstrengbloedgehalte aan p,p'-DDE en het voorkomen van piepende ademhaling op de leeftijd van 1 jaar (Desager et al. 2008). Op de leeftijd van 8 jaar werd bij een subgroup van 281 FLEHS-1 kinderen een positief verband beschreven tussen de gechloreerde component HCB in navelstrengbloed en allergie aan huisdieren (Sioen et al. 2012). Het effect van actief roken door de moeder of de invloed van een rokende grootmoeder (dit laatste zoals vastgesteld bij de statistische verwerking van de vragenlijstgegevens op 8 jaar), werd niet gedetecteerd.

Tabel 17: Verklarende factoren voor voorkomen van astma bij de studiegroep van 9-10 jarigen. Odds Ratio (OR) en 95% confidentieinterval berekend voor een unit stijging in de verklarende factor. Voor de pollutentconcentratie in navelstrengbloed bij de geboorte werd deze unit gelijk gesteld aan de interkwartielrange (IQR). Luchtpolluentgehalten werden uitgemiddeld over alle levensjaren van de kinderen en de OR werd berekend voor een stijging van 5 of 10 µg/m³ (voor elk meervoudig regressiemodel is het aantal cases met en zonder de ziekteuitkomst aangegeven)

Invloedsfactoren	unit	OR	95% CI	p-waarde	
Model 1: astma: N=25/527, R² model= 0,06					
geslacht jongen vs meisje	1,00	1,67	0,72	3,88	0,23
familiaal astma (1 vs 0)	1,00	3,54	1,47	8,50	<.0001
som merker PCB navelstrengbloed (ng/L)	152,5	1,61	1,02	2,53	0,04
bloedvet (mg/dL)					0,69
Model 2: astma: N=29/591, R² model= 0,08					
geslacht jongen vs meisje	1	1,73	0,80	3,74	0,17
familiaal astma (1 vs 0)	1	2,96	1,34	6,53	0,01

PM _{2.5} _leven	5	3,37	1,32	8,57	0,01
Model 3: astma: N=29/591, R² model= 0,07					
geslacht jongen vs meisje	1	1,92	0,87	4,24	0,11
familiaal astma (1 vs 0)	1	2,74	1,22	6,16	0,01
PM ₁₀ _leven	10	3,61	1,15	11,37	0,03

Hooikoorts, rhinitis, huisdierallergie, voedselallergie, allergie

Bij de 9-10 jarige kinderen (N=595) was een toename van de loodconcentratie in navelstrengbloed van 17.61 µg/L geassocieerd met een 33% hogere kans op het voorkomen van voedselallergie. Bij de statistische verwerking van de vragenlijstgegevens op de leeftijd van acht jaar (N=281), werd een verband beschreven met een hoger risico op huisdierallergie (Sioen et al. 2012). Bij de moeders van deze kinderen werd eerder een positief verband geobserveerd tussen loodgehalten in navelstrengbloed en het voorkomen van astma en hooikoorts (resultatenrapport pasgeborenen FLEHS-1). Voor de volledigheid dient vermeld, dat In de huidige studie de loodblootstelling ook randsignificat geassocieerd was met verminderde luchtweginfecties

Lood is een zwaar metaal waarvan gekend is dat het een 'developmental immunotoxicant' is. Het zorgt voor een verminderde productie van IFN-γ en verhoogde productie van IL-4 en totale serum IgE. Beide laatste zijn indicatoren van T helper type-2 of m.a.w. allergische respons (Bunn et al. 2001). Recent, stelde Jedrychowski et al. (2011) vast, dat bij Poolse kinderen prenataal blootgesteld aan loodconcentraties in dezelfde range als welke werd gemeten in de FLEHS-1 studie (11.6 µg/L geometrisch gemiddelde vergelijkbaar met 14.7 µg/L in FLEHS-1), een significant hoger risico liepen op een positieve skin prick test voor vier luchtwegallergenen op de leeftijd van vijf jaar.

De luchtconcentratie aan partikels in de woonomgeving van het kind uitgemiddeld over hun volledige levensperiode, was gecorreleerd met het voorkomen van rhinitis en enige vorm van allergie (Tabel 18). Epidemiologisch onderzoek toont aan dat kinderen welke risico lopen voor astma en allergische aandoeningen, een veranderde aangeboren immuniteit vertonen, met vermindering van INF-γ productie en deficiëntie van T-regulator cel (Treg) netwerken, waardoor de T-helper 2 immuunrespons wordt veranderd (Wright and Brunst 2013).

Verschillende studies tonen het verband tussen luchtwegpolluenten en het optreden van allergie en luchtwegproblemen. In het kader van de TRAPCA studie (Traffic-Related Air Pollution on Childhood Asthma) werd in verschillende geboortecohortes de associatie onderzocht tussen (LUR) gemodelleerd concentraties van verkeersgerelateerde luchtpolluenten op de woonplaats en luchtwegproblemen op jonge leeftijd. In de Duitse cohorte werd een associatie beschreven tussen jaargemiddelde concentraties aan PM_{2.5}, NO₂ of roet en het optreden van eczeem, hooikoorts en pollenallergie op de leeftijd van 6 jaar (Kramer et al. 2004;Kramer et al. 2009;Morgenstern et al. 2008). In de Nederlandse cohorte was piepende ademhaling op de leeftijd van 4 jaar geassocieerd met PM_{2.5} concentraties in de woonomgeving. Ook totale IgE en voedsel IgE niveaus linkten met PM_{2.5} en NO₂ (Brauer et al. 2007). In de Zweedse cohorte was NOx gecorreleerd met persistent piepen en IgE voor inhallatie-allergenen bij 4-jarigen (Nordling et al. 2008). Op de leeftijd van 8 jaar werd geen algemeen verhoogd risico op sensitisatie vastgesteld, maar wel een hoger risico op voedingsallergie (Gruzieva et al. 2012). In dit laatste geval werd een associatie vastgesteld met PM₁₀ niveaus in het eerste levensjaar en niet met gehaten in de jaren daarna.

Andere parameters welke bij de statistische modellen, significant bleken voor allergie waren familiaal voorkomen van allergische aandoeningen en het aantal kinderen in het gezin

(=beschermend tegen allergie). Verder hadden meisjes meer kans op enige vorm van allergie dan jongens, zoals ook beschreven in andere studies (Shamssain and Shamsian 2001; van de Ven et al. 2006). Bij voedselallergie, bleek het hebben van vochtproblemen in de woning een belangrijke risicofactor. Mogelijk wijst dit op een adjuvant (versterkend) effect van schimmelsporen op de ontwikkeling van deze allergie. Er werd ook een negatief verband gevonden tussen cadmium in navelstrengbloed en hooikoorts bij de 9-10 jarige kinderen. Dit laatste konden we niet meteen verklaren. Het cadmiumgehalte kan eventueel ook een proxy zijn voor roken, sociale klasse, of een bepaalde geografische locatie.

Tabel 18: Verklarende factoren voor voorkomen van allergieën bij de studiegroep van 9-10 jarigen. Odds Ratio (OR) en 95% confidentieinterval berekend voor een unit stijging in de verklarende factor. Voor de pollutieconcentratie in navelstrengbloed bij de geboorte werd deze unit gelijk gesteld aan de interkwartielrange (IQR). Luchtpolluentgehalten werden uitgemiddeld over alle levensjaren van de kinderen en de OR werd berekend voor een stijging van 5 of 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (voor elk meervoudig regressiemodel is het aantal cases met en zonder de ziekteuitkomst aangegeven)

Invloedsfactoren	unit	OR	95% CI	p-waarde	
voedselallergie: N=23/543, R² model= 0,07					
geslacht jongen vs meisje	1,00	1,93	0,79	4,70	0,15
Lood navelstrengbloed ($\mu\text{g}/\text{L}$)	17,61	1,33	0,99	1,79	0,06
vochtige woning (1 vs 0)	1,00	3,59	1,31	9,85	0,01
rhinitis: N=171/564, R² model= 0,05					
geslacht jongen vs meisje	1	1,12	0,77	1,62	0,55
familiaal hooikoorts (1 vs 0)	1	1,60	1,11	2,32	0,01
aantal kinderen in gezin (1 vs 3)	1	1,01	0,55	1,87	0,02
aantal kinderen in gezin (2 vs 3)	1	1,69	1,11	2,56	
PM _{2.5} _leven	5	1,75	1,07	2,84	0,03
enige vorm allergie: N=247/560, R² model= 0,06					
geslacht jongen vs meisje	1	0,68	0,48	0,96	0,03
familiaal eczeem (1 vs 0)	1	1,77	1,23	2,54	0,002
aantal kinderen in gezin (1 vs 3)	1	2,53	1,28	4,98	0,02
aantal kinderen in gezin (2 vs 3)	1	1,48	0,85	2,59	
PM _{2.5} _leven	5	1,66	1,05	2,64	0,03
enige vorm allergie: N=245/557, R² model= 0,06					
geslacht jongen vs meisje	1	0,68	0,48	0,95	0,03
familiaal eczeem (1 vs 0)	1	1,75	1,22	2,52	0,003
aantal kinderen in gezin (1 vs 3)	1	2,40	1,21	4,74	0,03
aantal kinderen in gezin (2 vs 3)	1	1,42	0,81	2,47	
PM ₁₀ _leven	10	1,79	1,04	3,09	0,04
hooikoorts nu: N=50/547, R² model=0,16					
geslacht jongen vs meisje	1,00	0,93	0,51	1,72	0,82
familiaal hooikoorts (1 vs 0)	1,00	7,34	3,47	15,54	<.0001
Cadmium navelstrengbloed ($\mu\text{g}/\text{L}$)	0,67	0,60	0,37	0,95	0,03

OR= Odds Ratio, IQR: interkwartiel range = concentratie range tussen 25^{ste} en 75^{ste} percentiel

Eczeem, jeukende huiduitslag

Eczeem komt vaak voor met andere types allergische aandoeningen, zoals astma, rhinitis en/of hooikoorts (Al-Sahab et al. 2008). Dit was ook het geval in de huidige studiegroep (Tabel 15). Eczeem wordt ook gezien als één van de eerste symptomen bij atopie (Barnetson and Rogers 2002). Jeukende huiduitslag werd in de huidige studie geassocieerd met alle luchtpolluenten: OR van 1.33 tot 2.31 bij stijging van NO₂ en PM₁₀ met 10µg/m³ en PM_{2.5} met 5µg/m³. (Tabel 19). De relatie tussen luchtkwaliteit en voorkomen van eczeem of jeukende huiduitslag werd eerder ook gerapporteerd in studies bij kinderen (Al-Sahab et al. 2008;Montefort et al. 1998;Ring et al. 1999)). Luchtpolluenten veroorzaken mogelijk irritatie van de huid en een verhogen de kans op sensitisatie door allergenen (Al-Sahab et al. 2008).

Passieve rookblootstelling tijdens de zwangerschap of in de kindertijd werd eerder geassocieerd met het voorkomen van eczeem bij kinderen (Kramer et al. 2004;Raherison et al. 2007;Schafer et al. 1997). In de huidige studie was roken tijdens de zwangerschap geassocieerd met een twee maal hogere odds op het voorkomen van jeukende huiduitslag. Bij een stijging van het cadmiumgehalte in het navelstrengbloed met 0.67 µg/L (=interkwartielrange van de huidige populatie), steeg de kans op eczeem met 27%. Ook roken van de grootvader aan moeders zijde (in de periode dat moeder kind was) werd geassocieerd met risico op eczeem. Het cadmiumgehalten in het navelstrengbloed kan een proxy zijn voor rookblootstelling (passief en actief), ook al konden we de relatie hier niet aantonen. Mogelijk was het aantal tijdens de zwangerschap rokende en/of passief rokende moeders te laag, of te divers in mate van blootstelling om de relatie statistisch te kunnen aantonen.

Tabel 19: Verklarende factoren voor voorkomen van eczeem en jeukende huiduitslag bij de studiegroep van 9-10 jarigen. Odds Ratio (OR) en 95% confidentieinterval berekend voor een unit stijging in de verklarende factor. Voor de pollutentconcentratie in navelstrengbloed bij de geboorte werd deze unit gelijk gesteld aan de interkwartielrange (IQR). Luchtpolluentgehalten werden uitgemiddeld over alle levensjaren van de kinderen en de OR werd berekend voor een stijging van 5 of 10 µg/m³ (voor elk meervoudig regressiemodel is het aantal cases met en zonder de ziekteuitkomst aangegeven)

Invoedsfactoren	Unit	OR	95% CI		p-waarde
eczeem nu: N=93/527, R² model= 0,10					
geslacht jongen vs meisje	1,00	1,03	0,65	1,64	0,90
familiaal eczeem (1 vs 0)	1,00	2,83	1,76	4,54	<.0001
Cd navelstrengbloed (µg/L)	0,67	1,27	1,02	1,57	0,03
roken grootvader moeders zijde vroeger (1vs 0)	1,00	1,60	1,00	2,55	0,05
aantal kinderen in huishouden (N= 1 vs >=3)	1,00	1,12	0,46	2,72	0,02
aantal kinderen in huishouden (N=2 vs >=3)	1,00	2,09	1,22	3,60	
jeukende huiduitslag: N=126/562, R² model= 0,06					
geslacht jongen vs meisje	1	0,59	0,39	0,89	0,01
familiaal eczeem (1 vs 0)	1	1,69	1,12	2,57	0,01
roken 3 ^{de} trim zwangerschap (1 vs 0)	1	2,05	1,12	3,75	0,02
PM _{2.5} _leven	5	2,00	1,17	3,39	0,01
jeukende huiduitslag: N=124/559, R² model= 0,06					
geslacht jongen vs meisje	1	0,61	0,40	0,91	0,02
familiaal eczeem (1 vs 0)	1	1,68	1,10	2,55	0,02

roken 3 ^{de} trim zwangerschap (1 vs 0)	1	2,13	1,16	3,89	0,01
PM ₁₀ _leven	10	2,31	1,22	4,36	0,01
jeukende huiduitslag: N=124/559, R² model= 0,06					
geslacht jongen vs meisje	1	0,60	0,40	0,91	0,02
familiaal eczeem (1 vs 0)	1	1,65	1,08	2,52	0,02
roken 3 ^{de} trim zwangerschap (1 vs 0)	1	1,99	1,09	3,65	0,03
NO ₂ _leven	10	1,33	1,04	1,71	0,02
jeukende huiduitslag: N=124/559, R² model= 0,06					
geslacht jongen vs meisje	1	0,61	0,40	0,91	0,02
familiaal eczeem (1 vs 0)	1	1,68	1,10	2,55	0,02
roken 3 ^{de} trim zwangerschap (1 vs 0)	1	2,02	1,10	3,69	0,02
O ₃ _leven	10	0,67	0,48	0,94	0,02

HOOFDSTUK 4. AANBEVELINGEN EN BESLUIT

Een geboortecohortestudie kan leiden tot identificatie van causale determinanten/risicofactoren en kan op termijn, als de bevindingen bevestigd worden, leiden tot het screenen van kandidaat-interventie/ preventiemaatregelen. Op basis van de bevindingen in het huidige project worden een aantal aanbevelingen geformuleerd wat betreft aanpak van opvolg-biomonitoringsonderzoek. Verder werden een aantal conclusies getrokken voortkomende uit de statistische verwerking van de luchtkwaliteits- en navelstrengbloedgehalten aan chemische componenten in relatie tot allergie en astma voorkomen bij de 595 bevraagde 9-10 jarige kinderen.

Aanpak onderzoek

- Uit een eerdere studie bleek dat familiale voorgeschiedenis voor bestudeerde aandoeningen en altruïsme - maar niet beloning - vaak de belangrijkste motivaties voor deelname aan een geboortecohorte zijn (Dom et al. 2009). Echter, in de huidige studie was de hoge participatiegraad van 53.7% waarschijnlijk vooral te wijten aan de financiële vergoeding. Het is een interessante optie, voornamelijk in (opvolgings-) biomonitoringsonderzoek, waarbij enkel bevraging gebeurt en deelnemers geen individuele meetresultaten kunnen verwachten. In de Vlaamse humane biomonitorings-campagne werd een deelnemingsgraad van ca. 26.4% gehaald voor vragenlijst opvolgonderzoek (kinderen van FLEHS-1 op leeftijd van 8 jaar bevraagd) (NB: 30-50% bij cross-sectioneel biomerkeronderzoek van scholieren en volwassenen in FLEHS-2). Het dient wel opgemerkt dat bij de subset van FLEHS-1 kinderen die deelnamen aan de opvolgstudie astma/allergie waarbij ouders vanaf jaar 0 tot 7 elk jaar opnieuw dezelfde vragenlijst ontvingen, de participatiegraad na 7 jaar ook nog 57.3 % (N=86/150) was. Deze deelnemers ontvingen in die periode een kleine beloning, maar geen financiële tussenkomst. In deze laatste studie wisten de deelnemers bij aanvang dat ze meededen aan een opvolgstudie waarbij regelmatige bevraging voorzien was. Bovendien is het concept van steeds dezelfde vragenlijst gebruiken erg interessant gezien de 'gewenning' aan de vragenlijst en duidelijkheid van wat verwacht wordt op de verschillende tijdstippen. Het is belangrijk dat de ouders en de kinderen niet te veel belast worden zodat ze een positief gevoel hebben t.o.v. hun deelname
- Bij opzet van een studie is het belangrijk de grootte van de studiegroep te laten afhangen van het percentage voorkomen van de gezondheidsuitkomst en de populatiegrootte niet enkel te laten bepalen door de verwachte variatie in concentratie op de metingen van de blootstellingsmerkers. Het is ook belangrijk rekening te houden met deelnemers die afvallen in de loop van het onderzoek. In de huidige studie was het startaantal van 1196 erg groot. De helft deed mee op 9-10 jarige leeftijd, dat geeft een vrij grote groep deelnemers, maar als ook nog onderverdeling gemaakt wordt in subgroepen (bepaalde geografische gebieden, exclusie van bepaalde deelnemers) dan blijkt snel dat de studie aan power verliest.
- Een geboortecohorte is vooral gericht op nagaan van gezondheidsuitkomsten die zich voordoen bij kinderen in de cohorte. Voor aandoeningen die zich pas later in het leven manifesteren (bv. cardiovasculaire aandoeningen, diabetes) is een geboortecohorte minder geschikt. Bij aanvang van de opvolging is af te wegen wat haalbaar is. Zelfs voor astma, een aandoening die vrij veel voorkomt bij kinderen, moet ook opgevolgd worden tot de diagnose duidelijk gesteld kan

worden. Andere aandoeningen zoals eczeem en andere vormen van allergie manifesteren zich veel vroeger.

- Een geboortecohorte onderzoek kan minder zwaar en eventueel succesvoller gemaakt worden, door de opvolging te laten doen via vertrouwde kanalen als K&G en CLB. Dit vergt een goede planning met die instanties, maar vergemakkelijkt het werk op langere termijn, bv. door bevragingen te organiseren bij elk CLB onderzoeksmoment. Eventueel kan de strategie gevolgd worden om de bevraging uit te voeren bij alle kinderen uit de klassen waarin kinderen zitten die al meededen aan de geboortecohorte. Op die manier wordt mogelijke uitval gecompenseerd door nieuw instromende deelnemers, die voor sommige statistische analyses de studiegroep kunnen vergroten. Deze instromers kunnen de oorspronkelijke deelnemers niet vervangen, maar wel aanvullen en zeker gebruikt worden om de invloed van bv. retrospectief opvraagbare of huidige invloedsparameters te onderzoeken (bv. effect van huidige luchtverontreiniging op de woonplaats). In dit verband stelde Tekle et al. (2011) dat recruterings van 'cases' in bv. N successieve kleinere cohortes - die na elkaar opstarten en eindigen als de volgende begint (mixed longitudinal design) - een erg efficiënte manier is om haalbaar cohortonderzoek uit te voeren in vergelijking met één grote simultaan lopende cohorte (met N=aantal opvolgmomenten=aantal kleiner cohortes). Om dezelfde efficiëntie te behouden dienen in totaal wel wat meer deelnemers mee te doen, maar het grote voordeel is dat niet alle metingen bij alle deelnemers op elk tijdstip dienen te gebeuren.
- Voor het type vragenlijst zoals werd gebruikt blijkt de papieren versie nog het meest aangewezen. Elektronische vragenlijsten worden niet of minder ingevuld indien gegevens moeten worden opgezocht. Een elektronische vragenlijst is vooral bruikbaar voor makkelijke vragen, maar het blijft een drempel omdat je het niet even kan laten liggen. In deze studie werd geen elektronische versie uitgetest, maar deze aanbeveling is gebaseerd op eerdere praktische bevindingen van het veldwerkteam. Indien toch overwogen wordt om elektronische vragenlijsten te gebruiken, dient bij toestemming van de deelnemers een mailadres opgevraagd te worden. Op die manier kan de vragenlijst als bijvoegsel in de mail verzonden worden en wordt de drempel verlaagd om de vragen elektronisch te beantwoorden.
- Het is interessant om regelmatig niet-invasieve metingen bij de opgroeiende kinderen te doen om dan later te toetsen of ze voorspellend zijn voor allergie of ademhalingsklachten. Bij de start van de geboortecohorte moet uitgetekend worden wat verder opgevolgd zal worden en hoe. In de FLEHS-1 cohorte werd bij een klein subset van kinderen metingen uitgevoerd zoals eNO, pH van ademcondensaat, 8-oxodG in urine, VOCs in ademlucht. De metingen werden bij een klein aantal kinderen uitgevoerd om hun lange-termijn voorspellende waarde te kunnen inschatten. Het uittesten van preventiegerichte metingen is erg relevant op volksgezondheidskundig vlak. Indien het uitgangspunt eerder gericht is op milieu dan zijn deze metingen nuttig om ze te toetsen t.o.v. milieupollenten concentraties. In dat laatste geval is het aan te raden gezondheidsmetingen te hebben waarvan duidelijk is welke de gezondheidskundige betekenis is. Er kan worden overwogen om deze bijkomend te financieren via alternatieve onderzoeksgerichte budgetten die geënt worden op de bestaande geboortecohorte (cf. ANIMO). Het is daarnaast interessant om na te gaan of er andere (buitenlandse) geboortecohorten zijn waar parallel mee kan gewerkt worden, om door samenwerking de aantallen deelnemers op te trekken en/of researchvragen uit te werken (zie bv. TRAPCA initiatief van Nederlandse, Duitse en Zweedse geboortecohorte).
- Bij de selectie van pollutanten welke gemeten worden in navelstrengbloed van de kinderen uit een geboortecohorte, moet erop toegezien worden dat pollutanten worden gemeten welke gekende verstoorders van het immuunsysteem en/of oxidatieve stressoren zijn (indien bv. outcome allergie/astma belangrijk is voor de opvolging).
- Het is belangrijk een goede biobank bij te houden van alle materiaal verzameld bij moeders en kinderen. Het is goed om het navelstrengbloed, welk beperkt is in volume, volledig te benutten,

d.w.z. ook cellen (=DNA) bijhouden bij het afcentrifugeren van plasma. Alle stalen kunnen best bewaard worden in polypropyleentubes en ten minste bij -80°C worden bewaard. Naast navelstrengbloed is ook de placenta beschikbaar bij de geboorte. Stockage vergt meer plaats, maar het weefsel is geschikt voor analyse van vervuilende stoffen en cellulaire metingen.

- Er dienen afspraken te worden gemaakt over wie data van de geboortecohorte op lange termijn beheert en wie informatie kan gebruiken of eventueel later bijkomende onderzoek kan doen bij de kinderen in de cohorte.

Luchtkwaliteit- en persoonlijke gegevens

- In de huidige studie zou het interessant geweest zijn om ook black carbon (BC) luchtkwaliteitswaarden te hebben, gezien de meting gezondheidkundig erg relevant is.
- De resolutie van IRCEL luchtkwaliteitsdata is niet zo groot (4×4 km). Dit betekent dat deelnemers op een redelijke afstand van elkaar dienen te wonen indien deze data worden gebruikt voor analyse in relatie tot de luchtkwaliteit.
- Voor erg lokale inschatting van de luchtkwaliteit kan bv. een land-use regressiemodel (LUR) gebruikt worden voor erg lokale inschatting van luchtkwaliteit. In het kader van een verkeersstudie in opdracht van LNE/vAZG en VMM werd dit uitgewerkt voor de agglomeratie Antwerpen, voor de pollutanten BC en NO_2 (Koppen et al., 2012).
- Verschillende luchtpolluenten komen vaak samen voor en niet alle pollutanten kunnen gemeten of gemodelleerd worden. Het zou interessant kunnen zijn in de periode van de biomonitoring, de blootstelling van de deelnemers in te schatten via effectgerichte metingen van luchtmonsters. Bij dit laatste worden luchtmonsters (deposities) geëxtraheerd en onderzocht op radicaal genererend vermogen, immunotoxische en genotoxische eigenschappen.
- Het Rijksregisternummer is niet direct bruikbaar om gegevens van de kinderen op te zoeken. Ook indien men erover beschikt, mag slechts informatie opgezocht worden als deelnemers toestemmen.
- Vragenlijsten zijn nuttig voor het verwerven van informatie over gezondheidseindpunten zoals ademhalingsklachten en allergie (ISAAC). Voordeel is bovendien dat ze relatief goedkoop zijn en kunnen zonder tijdrovend veldwerk te moeten uitvoeren. Het is een geschikte tool om te gebruiken in onderzoek van grote en geografisch verspreide populaties. Een bijkomend voordeel is dat vragenlijsten ingevuld kunnen worden op een moment dat het deelnemende families het best past. Een nadeel is dat ze zorgvuldig geformuleerd moeten worden zodat ze geen aanleiding geven tot foute interpretatie of teveel open gelaten vragen. Een ander nadeel is dat de respons laag kan liggen doordat het opsturen van een vragenlijst te veel vrijblijvend kan zijn. Dit werd in het huidig project voorkomen door de geadresseerden te stimuleren deel te nemen via betaling van 25 Euro per ingevulde vragenlijst.

Resultaten huidige studie

Uit de studie kwamen vooral volgende belangrijke bevindingen naar voor: prenatale blootstelling aan lood of PCB's en luchtpollutieconcentraties op de woonplaats waren geassocieerd met een verhoogd risico op allergie of astma. Bij luchtpolluenten (incl. passief roken), was het vooral jeukende huiduitslag die linkte met alle luchtpolluent componenten die werden getest. Een aantal verdere bemerkingsen bij de studieresultaten worden hierna opgesomd:

- Sram et al. (2013) rapporteerde recent een specifiek moleculair meer allergisch genexpressieprofiel bij astmapatiënten in een controlegebied versus een industrieel verontreinigd gebied. In de huidige studie hadden de kinderen met allergische astma ($N=15$) niet-significante hogere waarden aan PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$ en NO_2 dan de astmakinderen zonder allergie ($N=18$). De NO_2 concentratie uitgemiddeld over het leven bedroeg respectievelijk 29.7 vs. 24.5

$\mu\text{g}/\text{m}^3$ op de woonlocaties van de allergische vs. niet-allergische astmatici (mediaanwaarden, $p=0.09$, Man-Whitney U-test).

- Op basis van de analyses kon niet worden vastgesteld wanneer de belangrijkste impact van de luchtpolluenten plaatsvindt: bij, voor, na geboorte of tijdens eerste of alle levensjaren van de kinderen. De luchtkwaliteitsgegevens waren voor alle fasen sterk gecorreleerd ($r>0.50$), ook bij de kinderen die verhuisden (144 uit de studiegroep van 595). Bij de kinderen die verhuisden bedroeg de correlatiecoëfficiënt $r>0.55$ tussen de meetwaarden PM_{10} of NO_2 op de thuislocatie in het jaar van geboorte en de concentratie op het laatste adres (voor $\text{PM}_{2.5}$ waren slechts data vanaf het jaar 2005 beschikbaar). Bij statistische verwerking van de 144 deelnemers die tussen roostercellen verhuisden, zagen we geen verband tussen PM_{10} of NO_2 gemiddeld over het leven en jeukende huiduitslag, astma of allergie. Ook als enkel de concentratie bij de geboorte of de concentratie op het laatste adres of beide samen in het model werden gestopt, was de parameter niet significant.
- Het is niet strikt mogelijk om een bepaalde luchtpolluent aan te duiden welke de belangrijkste impact heeft op de in deze studie bevroegde gezondheidsuitkomsten. Alle luchtpolluenten waren gecorreleerd, maar $\text{PM}_{2.5}$ correleerde vaker met de gezondheids-uitkomsten dan PM_{10} , NO_2 en ozon.
- Een cross-sectionele analyse van de associatie tussen luchtwegpolluenten en ooit voorkomen van de gezondheidsuitkomsten zoals onderzocht in de huidige studie, had ook uitgevoerd kunnen worden indien een groep van een 600-tal 9-10 jarigen werd bevroegd, zonder dat zij deel uitmaakten van een geboortecohorten. Enkel bij studies met voldoende verandering in en voldoende mogelijkheid voor geografisch gedetailleerde inschatting van de blootstelling over de levensperiode, kan de vraag naar relevantie van de tijdsperiode van blootstelling beantwoord worden (Koppen et al. 2011).
- Cross-sectionele studies maken het echter niet mogelijk om verbanden te bestuderen tussen navelstrengbloedmarkers en gezondheidsuitkomsten in de kindertijd. In de huidige studie blijkt dat vervuilende stoffen gemeten in het navelstrengbloed, op de niveaus zoals gemeten in Vlaanderen, geassocieerd kunnen worden met een hoger risico op allergische aandoeningen.
- Indien tussentijds metingen of bevragingen uitgevoerd worden krijgt het concept van geboortecohorte wel een belangrijke meerwaarde omdat op dat moment niet alleen prevalenties, maar ook nieuwe cases (incidenties) en de duur/mate van de symptomen opgevolgd kan worden vooraleer er een klinische aandoening optreedt. De associatie van astma-incidentie en luchtpollutie kan enkel bestudeerd worden via prospectieve studies met een temporele relatie tussen blootstelling en gezondheidsuitkomst (Koppen et al., 2011).
- Nagaan hoe vroege blootstelling aan polluenten in het navelstrengbloed een impact hebben op een latere gezondheidsuitkomst is niet zo eenvoudig. Het kan dat deze stoffen de gevoeligheid voor een aandoening verhogen, dat ze eerder 'triggerend/sensitiserend' werken en dat bijkomende input van latere blootstellingen (aan bv. luchtpolluenten) of life style ervoor zorgen dat er echt problemen ontstaan of niet. De zware metalen gemeten in navelstrengbloed waren niet gerelateerd met de hier beschikbare luchtpolluentconcentraties van PM en NO_2 . Ze waren ook niet gelinkt met dezelfde ziekteuitkomsten als de luchtpolluenten. Het PCB gehalte in navelstrengbloed en de PM_{10} concentratie in de buitenlucht leefomgeving van het kind, waren beide afzonderlijk gerelateerd met astma. Indien ze samen in het model werden gebracht bleek de luchtconcentratie-parameter PM_{10} net niet meer significant, vermoedelijk doordat ze een deel van dezelfde variantie verklaarden gezien ze onderling gecorreleerd waren.

De huidige bevindingen bevestigen eerdere studies, dat luchtpollutie mogelijk een belangrijke rol speelt in vroege programmering van respiratoire en andere allergische aandoeningen (Wright en

Brunst, 2013; Al-Sahab et al., 2008). Ondanks de verbetering van de luchtkwaliteit in Vlaanderen – d.w.z. verminderde industriële emissies – in de tweede helft van de twintigste eeuw, is er een bestendige toename van wegverkeer in en naar stedelijke regio's. Het type cross-sectionele bevraging zoals hier uitgevoerd en ook cohortstudies die in meer detail ingaan op het verloop van de aandoeningen, kunnen gebruikt worden om de impact ervan op te volgen.

LITERATUURLIJST

Reference List

- Agrawal DK, Bharadwaj A. 2005. Allergic airway inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep* 5: 142-148.
- Al-Sahab B, Atoui M, Musharrafieh U, Zaitoun F, Ramadan F, Tamim H. 2008. Epidemiology of eczema among Lebanese adolescents. *Int J Public Health* 53: 260-267.
- Barnetson RS, Rogers M. 2002. Childhood atopic eczema. *BMJ* 324: 1376-1379.
- Bharadwaj A, Agrawal DK. 2004. Immunomodulation in asthma: a distant dream or a close reality? *Int Immunopharmacol* 4: 495-511.
- Bloemen K, Koppen G, Govarts E, Colles A, Van Den Heuvel R, Nelen V, et al. 2010. Application of non-invasive biomarkers in a birth cohort follow-up in relation to respiratory health outcome. *Biomarkers* 15: 583-593.
- Brauer M, Hoek G, Smit HA, de Jongste JC, Gerritsen J, Postma DS, et al. 2007. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J* 29: 879-888.
- Bunn TL, Parsons PJ, Kao E, Dietert RR. 2001. Exposure to lead during critical windows of embryonic development: differential immunotoxic outcome based on stage of exposure and gender. *Toxicol Sci* 64: 57-66.
- Desager K, Nelen V, Vael C, Koppen G. 2008. Opgvolgstudie astma allergie: samenvatting.
- Dom S, François G, Van Roosbroeck S, Droste J, Brusselle G., Hagendorens M, et al. 2009. Geboortecohortestudie betreffende milieu en gezondheid in Vlaanderen: Onderzoek van de haalbaarheid met de opmaak van een plan van aanpak en kostenanalyse van dergelijke werkwijze. In.
- Gruzjeva O, Bellander T, Eneroth K, Kull I, Melen E, Nordling E, et al. 2012. Traffic-related air pollution and development of allergic sensitization in children during the first 8 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 129: 240-246.
- Janssen NA, Hoek G, Simic-Lawson M, Fischer P, van BL, ten BH, et al. 2011. Black carbon as an additional indicator of the adverse health effects of airborne particles compared with PM10 and PM2.5. *Environ Health Perspect* 119: 1691-1699.
- Jedrychowski W, Perera F, Maugeri U, Miller RL, Rembiasz M, Flak E, et al. 2011. Intrauterine exposure to lead may enhance sensitization to common inhalant allergens in early childhood: a prospective prebirth cohort study. *Environ Res* 111: 119-124.
- Koppen G, Bloemen K, Colles A, Nelen V, Desager K, Schoeters G. 2011. Exposure to Traffic-Related Air Pollutants in the Perinatal Period of Life in Relation to Respiratory Health in Infancy. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* 41: 2003-2025.
- Koppen G, De Prins S, Cox B, Dons E, Van de Mierop E, Nelen V, et al. 2012. Kwantitatieve inschatting van blootstelling aan en gezondheidseffecten van verkeersemisies in Vlaanderen, met speciale aandacht voor Ultrafijne Partikels (UFP)

Pilootproject in geselecteerde hotspot(s): Health Effects of Air Pollution in Antwerp Schools (HEAPS).

Koppen G, Den HE, Nelen V, Van De Mierop E, Bruckers L, Bilau M, et al. 2009. Organochlorine and heavy metals in newborns: results from the Flemish Environment and Health Survey (FLEHS 2002-2006). *Environ Int* 35: 1015-1022.

Kostikas K, Minas M, Nikolaou E, Papaioannou AI, Liakos P, Gougoura S, et al. 2013. Secondhand smoke exposure induces acutely airway acidification and oxidative stress. *Respir Med* 107: 172-179.

Kostikas K, Papaioannou AI, Tanou K, Giouleka P, Koutsokera A, Minas M, et al. 2011. Exhaled NO and exhaled breath condensate pH in the evaluation of asthma control. *Respir Med* 105: 526-532.

Kostikas K, Papatheodorou G, Ganas K, Psathakis K, Panagou P, Loukides S. 2002. pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1364-1370.

Kramer U, Lemmen CH, Behrendt H, Link E, Schafer T, Gostomzyk J, et al. 2004. The effect of environmental tobacco smoke on eczema and allergic sensitization in children. *Br J Dermatol* 150: 111-118.

Kramer U, Sugiri D, Ranft U, Krutmann J, von BA, Berdel D, et al. 2009. Eczema, respiratory allergies, and traffic-related air pollution in birth cohorts from small-town areas. *J Dermatol Sci* 56: 99-105.

Montefort S, Lenicker HM, Caruna S, Agius MH. 1998. Asthma, rhinitis and eczema in Maltese 13-15 year-old schoolchildren -- prevalence, severity and associated factors [ISAAC]. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Clin Exp Allergy* 28: 1089-1099.

Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Koletzko S, Kramer U, et al. 2008. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 1331-1337.

Nordling E, Berglind N, Melen E, Emenius G, Hallberg J, Nyberg F, et al. 2008. Traffic-related air pollution and childhood respiratory symptoms, function and allergies. *Epidemiology* 19: 401-408.

Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V, et al. 2012. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2: 21.

Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. 2007. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 62: 758-766.

Raherison C, Penard-Morand C, Moreau D, Caillaud D, Charpin D, Kopfersmitt C, et al. 2007. In utero and childhood exposure to parental tobacco smoke, and allergies in schoolchildren. *Respir Med* 101: 107-117.

Ring J, Kramer U, Schafer T, Abeck D, Vieluf D, Behrendt H. 1999. Environmental risk factors for respiratory and skin atopy: results from epidemiological studies in former East and West Germany. *Int Arch Allergy Immunol* 118: 403-407.

- Schafer T, Dirschedl P, Kunz B, Ring J, Uberla K. 1997. Maternal smoking during pregnancy and lactation increases the risk for atopic eczema in the offspring. *J Am Acad Dermatol* 36: 550-556.
- Schoeters G, Van Den Heuvel R, Bloemen K, Koppen G, Goelen E, Witters E, et al. 2011. Indoor risk factors for childhood respiratory diseases: development and application of non-invasive biomarkers "ANIMO". SD/HE/05A.
- Shamssain MH, Shamsian N. 2001. Prevalence and severity of asthma, rhinitis, and atopic eczema in 13- to 14-year-old schoolchildren from the northeast of England. *Ann Allergy Asthma Immunol* 86: 428-432.
- Sioen I, Den Hond E, Nelen V, Van De Mieroop E, Van Larebeke N, Schoeters G. 2012. Vlaams Humaan Biomonitoringsprogramma 2007-2011. Resultatenrapport: opvolgstudie pasgeborenen.
- Sram RJ, Binkova B, Dostal M, Merkerova-Dostalova M, Libalova H, Milcova A, et al. 2013. Health impact of air pollution to children. *Int J Hyg Environ Health*.
- Steunpunt M&G. 2005. Vlaams Humaan Biomonitoringprogramma Milieu & Gezondheid (2002-2006). Monitoring voor actie. Resultatenrapport: Pasgeborenen campagne.
- Sunyer J, Spix C, Quenel P, Ponce-de-Leon A, Ponka A, Barumandzadeh T, et al. 1997. Urban air pollution and emergency admissions for asthma in four European cities: the APHEA Project. *Thorax* 52: 760-765.
- Tekle FB, Tan FE, Berger MP. 2011. Too many cohorts and repeated measurements are a waste of resources. *J Clin Epidemiol* 64: 1383-1390.
- Tsuji M, Kawamoto T, Koriyama C, Matsumura F. 2012. IL-22 mRNA expression in blood samples as a useful biomarker for assessing the adverse health effects of PCBs on allergic children. *Int J Environ Res Public Health* 9: 4321-4332.
- van de Ven MO, van den Eijnden RJ, Engels RC. 2006. Atopic diseases and related risk factors among Dutch adolescents. *Eur J Public Health* 16: 549-558.
- WHO 2005. Effects of air pollution on children's health and development – a review of the evidence. In.
- WHO 2006. Air quality guidelines. Global update 2005. Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. 13400066.
- Wright RJ, Brunst KJ. 2013. Programming of respiratory health in childhood: influence of outdoor air pollution. *Curr Opin Pediatr*.

BIJLAGE A



OPVOLGINGSONDERZOEK NAAR HET VOORKOMEN VAN ASTMA EN ALLERGIE IN RELATIE TOT MILIEUFACTOREN BIJ KINDEREN UIT HET EERSTE GENERATIE STEUNPUNT MILIEU EN GEZONDHEID

Een onderzoek gefinancierd door de Vlaamse overheid. Studie onder coördinatie van de dienst Gezondheid van het Provinciaal Instituut voor Hygiëne (PIH) te Antwerpen en in samenwerking met de afdeling Milieurisico en gezondheid van de Vlaamse Instelling voor Technologisch Onderzoek (VITO) te Mol

Geachte ouders,

Met dit formulier geeft u uw toestemming om deel te nemen aan het opvolgingsonderzoek bij kinderen gerekruteerd binnen het eerste steunpunt Milieu en Gezondheid. Dit onderzoek staat beschreven in bijgevoegde brochure.

Verloop van de studie:

Deelname aan de studie houdt het invullen van een vragenlijst in, wat ongeveer 45 minuten in beslag neemt. We vragen uw toestemming om uw gegevens van deze studie te koppelen aan gegevens die we eventueel uit vroegere studies bekomen hebben.

Voordelen van de studie:

Door mee te werken aan dit onderzoek kunnen we het effect van milieuvervuiling op de gezondheid meten. Dit zal toelaten om meer gericht milieumaatregelen te nemen om nadelige effecten op de gezondheid te voorkomen.

Kosten:

Niets dat in het kader van de studie zal worden uitgevoerd, zal u worden aangerekend. Ook de vragenlijst en het toestemmingsformulier kunt u gratis terugsturen.

Mogelijke risico's:

Er is geen enkel risico verbonden aan deelname aan de studie. De studie is goedgekeurd door de onafhankelijke ethische commissie van de Universiteit Antwerpen. De haalbaarheid, het belang, de veiligheid en de overeenstemming met de internationale aanbevelingen worden door deze commissie geëvalueerd.

Vertrouwelijkheid:

Alle informatie wordt vertrouwelijk behandeld conform de wet op de privacy. De namen van de deelnemers worden vervangen door een code. Indien de resultaten van deze studie gepubliceerd worden in een rapport of wetenschappelijk tijdschrift wordt geen enkele persoonsnaam vermeld.

Vrijwillige deelname / Intrekking van deelname uit de studie:

U neemt vrijwillig deel aan de studie. U kunt ook beslissen om niet aan het onderzoek deel te nemen.

U heeft het recht om uw gegevens in te zien en aan te passen. U kunt op ieder moment uit het onderzoek stappen, zelfs al heeft u dit formulier ondertekend. Daarvoor moet u enkel aan de onderzoekers meedelen dat u niet langer wilt deelnemen.

Recht op informatie:

U heeft het recht om informatie te vragen over de procedures en het beschreven onderzoeksproject. Alle redelijke vragen voor informatie zullen beantwoord worden door de hoofdonderzoeker naar best vermogen. Als er belangrijke veranderingen zijn in de procedures, de risico's of de voordelen van deze studie dan wordt u op de hoogte gebracht.

Aan de onderzoekers kunt u steeds kopij van het toestemmingsformulier vragen.

Dit document voorziet in de deelname van:

Naam en voornaam van de deelnemer (kind):

.....

Geboortedatum kind :/...../20.....

Ik heb het informatieformulier en het toestemmingsformulier gelezen en begrijp de mogelijke risico's en voordelen van deze studie. Ik neem vrijwillig deel aan deze studie.

Ik wil de resultaten van de studie:

ontvangen via elektronisch weg, mijn emailadres is:

.....

ontvangen op papier

niet ontvangen

De 25€ mag gestort worden op: bankrekening : -----/-----/-----.

Op naam van:

...../...../2012

Handtekening van de ouder die de vragenlijst invult

Datum

Verklaring van de hoofdonderzoeker: De hoofdonderzoeker is verantwoordelijk om dit onderzoeksprogramma uit te voeren volgens de voorwaarden die beschreven zijn in dit document.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'V. Nelen', with a large, sweeping flourish at the end.

**Arts: Dr Vera Nelen (PIH)
Mieroop (PIH)**

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Els Van de', with a large, sweeping flourish at the end.

Hoofdonderzoeker: Els Van de

BIJLAGE B

Datum van vandaag: / / 20.....

Labelnummer

Algemene gezondheid van het kind

Gezondheidstoestand

1. Werd uw kind gevaccineerd in de laatste 12 maanden?

Neen

Ja

2. Heeft uw kind een van de volgende aandoeningen gehad ?

Aandoening	Neen	Ja		Ja, weet leeftijd niet meer	Indien ja, door arts bevestigd ?	
		Voor de leeftijd van 2,5 jaar	Na de leeftijd van 2,5 jaar		Ja	Neen
2.1. Gewrichtsproblemen						
2.2. Voedselallergie (vb. lactose-intolerantie)						
2.3. Spijsverteringsklachten						
2.4. Reflux						
2.5. Keelontsteking door streptokokkeninfectie						
2.6. Andere keelontsteking						
2.7. Oorontsteking						
2.8. Valse (pseudo) kroep						
2.9. Bronchitis						
2.10. Longontsteking						
2.11. Buikgriep						
2.12. Blaasontsteking						
2.13. Koortsstuipen						
2.14. Diabetes						
2.15. Andere						
.....						
.....						

Astma en allergie

- 1.1. Heeft uw kind ooit last gehad van een piepende of fluitende ademhaling?
- Nooit → **ga naar vraag 1.6**
 - Ja, voor de leeftijd van 2,5 jaar
 - Ja, na de leeftijd van 2,5 jaar
 - Ja, zowel voor als na de leeftijd van 2,5 jaar
- 1.2. Hoe vaak is dit voorgevallen?
- 1 tot 3 x
 - 4 tot 12 x
 - Meer dan 12x
- 1.3. Werd de slaap van uw kind verstoord door een piepende ademhaling?
- Nooit verstoord door piepen
 - Minder dan 1 nacht per week
 - 1 of meer nachten per week
- 1.4. Heeft uw kind ooit last gehad van een piepende ademhaling waardoor hij/zij maar 1 of 2 woorden per keer kon uitspreken?
- Neen
 - Ja
- 1.5. Heeft uw kind ooit last gehad van een piepende ademhaling tijdens of na een fysieke inspanning?
- Nooit
 - Ja, voor de leeftijd van 2,5 jaar
 - Ja, na de leeftijd van 2,5 jaar
 - Ja, zowel voor als na de leeftijd van 2,5 jaar
- 1.6. Heeft uw kind ooit last gehad van een droge hoest, 's nachts, die niet gepaard ging met een verkoudheid?
- Nooit
 - Ja, voor de leeftijd van 2,5 jaar
 - Ja, na de leeftijd van 2,5 jaar
 - Ja, zowel voor als na de leeftijd van 2,5 jaar
- 1.7. Heeft uw kind ooit last gehad van kortademigheid?
- Nooit
 - Ja, voor de leeftijd van 2,5 jaar
 - Ja, na de leeftijd van 2,5 jaar
 - Ja, zowel voor als na de leeftijd van 2,5 jaar
- 1.8. Heeft uw kind ooit last gehad van niezen of een lopende/verstopte neus, wanneer hij/zij geen verkoudheid of griep had?
- Nooit → **ga naar vraag 1.12**

- Ja, voor de leeftijd van 2,5 jaar
- Ja, na de leeftijd van 2,5 jaar
- Ja, zowel voor als na de leeftijd van 2,5 jaar

1.9. Ging dit probleem met de neus samen met jeukende / waterige ogen?

- Nooit
- Ja, voor de leeftijd van 2,5 jaar
- Ja, na de leeftijd van 2,5 jaar
- Ja, zowel voor als na de leeftijd van 2,5 jaar

1.10. In welke maand(en) van het jaar deed dit probleem met de neus zich voor?

- januari
- februari
- maart
- april
- mei
- juni
- juli
- augustus
- september
- oktober
- november
- december

1.11. In welke mate had dit probleem met de neus effect op de dagelijkse activiteiten van je kind?

- geen
- een beetje
- matig
- veel

1.12. Heeft uw kind ooit last gehad van hooikoorts?

- Nooit
- Ja, voor de leeftijd van 2,5 jaar
- Ja, na de leeftijd van 2,5 jaar
- Ja, zowel voor als na de leeftijd van 2,5 jaar

1.13. Heeft uw kind ooit last gehad van een jeukende huiduitslag (geen eczeem)?

- Nooit → **ga naar vraag 1.18**
- Ja, voor de leeftijd van 2,5 jaar
- Ja, na de leeftijd van 2,5 jaar
- Ja, zowel voor als na de leeftijd van 2,5 jaar

1.14. Een jeukende huiduitslag (geen eczeem) die gedurende een periode van minstens 6 maanden kwam en ging?

- Nooit
- Ja, voor de leeftijd van 2,5 jaar
- Ja, na de leeftijd van 2,5 jaar
- Ja, zowel voor als na de leeftijd van 2,5 jaar

1.15. Kwam deze jeukende uitslag voor op een van volgende plaatsen: de plooiën van de elleboog, achter de knieën, voor de enkels, onder het zitvlak, of rond de hals, oren of ogen?

- Nooit
- Ja, voor de leeftijd van 2,5 jaar
- Ja, na de leeftijd van 2,5 jaar
- Ja, zowel voor als na de leeftijd van 2,5 jaar

1.16. Is deze uitslag op een bepaald moment volledig verdwenen?

- Nooit
- Ja

1.17. Hoe vaak werd de slaap van uw kind in de laatste 12 maanden gemiddeld verstoord door deze jeukende huiduitslag?

- Nooit in de laatste 12 maanden
- minder dan 1 nacht per week
- 1 of meer nachten per week

1.18. Heeft uw kind ooit last gehad van eczeem (huidaandoening gekenmerkt door roodheid, schilfering, vaak ook bultjes en soms blaasjes)

- Nooit
- Ja, voor de leeftijd van 2,5 jaar
- Ja, na de leeftijd van 2,5 jaar
- Ja, zowel voor als na de leeftijd van 2,5 jaar

1.19. Werd de eczeem bevestigd door een arts ?

- Neen
- Ja

2. Heeft uw kind enige vorm van huidallergie of huiduitslag gehad na contact met

	Neen	Ja			
		<u>Voor</u> de leeftijd van 2,5 jaar	Welke voeding, dieren, producten?	<u>Na</u> de leeftijd van 2,5 jaar	Welke voeding, dieren, producten?
a. Voedingsmiddelen (pindanoten, chocolade, tomaten, ...)					
b. Metaal (piercings, oorringen, metalen juwelen, ...)					
c. Insectenbeten (sterke zwelling bij beet)					
d. Huisdieren (kat, hond, konijn, ...)					
e. Geneesmiddelen (vb. antibiotica,...)					
f. Verzorgingsproducten-					

cremes, bodylotion					
g. Huishoud- of onderhoudsproducten (afwasmiddel, waspoeder, zepen, ...)					
h. Andere					

3. Heeft uw kind ooit volgende medicatie genomen?

	Neen	Ja			
		<u>Voor</u> de leeftijd van 2,5 jaar	Welke	<u>Na</u> de leeftijd van 2,5 jaar	Welke
3.1. Geneesmiddelen tegen hoesten, piepen, reutelen, kortademigheid, hooikoorts of neusallergie (vb. neusverstuivers, tabletten, druppels, aerosol)?					
3.2. Geneesmiddelen tegen astma (vb. puffers, aerosol, tabletten)					
3.3. Geneesmiddelen tegen jeukende huiduitslag of eczeem?					
3.4. Antibiotica					
3.5. Koortswerende middelen					

4. Werd er bij uw kind door een arts astma vastgesteld?

Neen → **ga naar vraag 5**

Ja

4.1. Door wie gebeurde de diagnose:

kinderarts

longarts huisarts

4.2. In welk jaar werd de diagnose gesteld: (jaartal)?

4.3. Hoe evolueerde de ziekte ?

- verbeterde met de jaren
- gelijke symptomen over de jaren
- toenemende symptomen over de jaren

4.4. Hoe is het verloop van de ziekte ? (meerdere antwoorden mogelijk)

- geen of weinig nood aan (onderhouds-) astma medicatie
- voortdurend gebruik van (onderhouds-) astma medicatie
- veelvuldige doktersbezoeken nodig
- soms nood aan ziekenhuisopname

5. Komen in uw familie volgende klachten voor of hebben familieleden deze ooit gehad:

	Broers/zussen van het kind	Moeder van het kind	Vader van het kind
Eczeem	<input type="radio"/> Neen <input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Neen <input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Neen <input type="radio"/> Ja
Astma	<input type="radio"/> Neen <input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Neen <input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Neen <input type="radio"/> Ja
Hooikoorts	<input type="radio"/> Neen <input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Neen <input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Neen <input type="radio"/> Ja
Andere allergieën Indien ja: welke?	<input type="radio"/> Neen <input type="radio"/> Ja, namelijk:	<input type="radio"/> Neen <input type="radio"/> Ja, namelijk:	<input type="radio"/> Neen <input type="radio"/> Ja, namelijk:

6. Heeft u één of meerdere huisdieren?

- Neen
- Ja
- Indien ja, welk(e) soort(en)?.....

7. Heeft u ooit huisdieren weggedaan omwille van allergie bij uw kind (het kind in de studie)

- Neen
- Ja: welke.....

8. Heeft uw kind regelmatig (tenminste 1x/week) contact gehad met boerderijdieren (vee, varkens, geiten, schapen of pluimvee)

- Neen
- Ja, voor de leeftijd van 2,5 jaar
- Ja, na de leeftijd van 2,5 jaar

Groei en ontwikkeling

1. Hoe groot is uw kind? cm
2. Hoeveel weegt uw kind? kg
Indien mogelijk, graag 's ochtends wegen met lichte kleding aan.

Blootstelling

Roken

1. Rookte de moeder tijdens het derde trimester van de zwangerschap?
 - Neen
 - Ja, hoeveel? sigaretten / dag
 - Weet niet meer
2. Wordt / werd er in de directe omgeving van uw kind gerookt (bijv. thuis binnen) (meerdere antwoorden mogelijk)
 - Neen, nooit gerookt
 - Tijdens de eerste 2,5 jaar van zijn/haar leven
 - Van 2,5 jaar tot nu
3. Roken de ouders van het kind **nu**?
 - Geen van beide ouders rookt
 - Enkel de moeder rookt
 - Enkel de vader rookt
 - Beide ouders roken
4. Roken/rookten de grootouders van uw kind?

		Vóór de geboorte van uzelf of de vader van uw kind	Nu	Binnen
Langs moeders	Grootmoeder	<input type="radio"/> Neen	<input type="radio"/> Neen	<input type="radio"/> Neen

kant		<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> weet niet	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> weet niet	<input type="radio"/> Ja
Langs moeders kant	Grootvader	<input type="radio"/> Neen <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> weet niet	<input type="radio"/> Neen <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> weet niet	<input type="radio"/> Neen <input type="radio"/> Ja
Langs vaders kant	Grootmoeder	<input type="radio"/> Neen <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> weet niet	<input type="radio"/> Neen <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> weet niet	<input type="radio"/> Neen <input type="radio"/> Ja
Langs vaders kant	Grootvader	<input type="radio"/> Neen <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> weet niet	<input type="radio"/> Neen <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> weet niet	<input type="radio"/> Neen <input type="radio"/> Ja

Voeding

1. Kreeg uw kind borstvoeding?

Neen → **ga naar vraag 2**

Ja

1.1. Hoe lang gaf u uw kind uitsluitend borstvoeding?

..... weken

1.2. Hoe lang gaf u uw kind borstvoeding in combinatie met andere soorten voeding (flesvoeding, vaste voeding, ...):

.....

weken

2. Hoe vaak eet of drinkt uw kind volgende voedingsmiddelen? Denk hierbij aan het gemiddeld eetpatroon van het voorbije jaar.

Kruis telkens het vakje per voedingsmiddel (in iedere rij slechts 1 vakje aanduiden).

	Nooit	Minder dan 1 dag per week	1 dag per week	2-4 dagen per week	5-6 dagen per week	Elke dag, 1 keer per dag	Elke dag, meer dan 1 keer
Vlees (lam, ronds, kip, varkens)							
Fruit							
Groenten							
Peulvruchten (erwten, bonen, linzen)							
Granen (inclusief brood)							
Pasta							
Rijst							
Boter							
Margarine							
Noten							

Aardappelen							
Eieren							
Fastfood (burgers)							
Melkprodukten (melk, kaas, yoghurt, ...)							
Zeevruchten: (mosselen – oesters – krab – kreeft)							
Vette vis (paling, makreel, haring, sardienen, zalm, ...)							
Halfvette vis (forel, tonijn, dorade, ansjovis, heilbot)							
Magere vis (kabeljauw, schelvis, tong, snoek, schar, rog, wijting, ...)							

Beweging

- Hoe vaak sport uw kind in zijn **vrije tijd** (ook in clubverband: zwemmen, fietsen, dansen, skaten, voetbal, badminton of andere sporten...)?
 Nooit / uw kind sport niet
 1 of 2 keer per week
 3 of meerdere keren per week
- Hoe lang is uw kind **in totaal** onderweg naar school? Tel alle tijden op: heen en terug, 1 of 2 x /dag): minuten.
- Hoe gaat uw kind **meestal** naar school?
 Te voet of per fiets
 Met de auto
 Met de bus
 Andere
- Hoeveel tijd spendeert uw kind **dagelijks** aan TV, video, DVD kijken, computerspelletjes spelen, of boeken lezen?
 Geen
 Minder dan 1 uur per dag
 1 – 2 uur per dag
 Meer dan 2 uur per dag
- Speelt uw kind buiten als het mooi weer is?
 Zelden of nooit

- 1 of 2 x/week
- Meer dan 2x/week
- alle dagen

6. Ging uw kind voor de leeftijd van 2,5 jaar regelmatig zwemmen in een zwembad met chloor?
- neen
 - ja minstens 1x per week
 - ja minstens 1x per maand

Andere familiale en omgevingsfactoren

1. Hoeveel kg is de moeder tijdens de zwangerschap bijgekomen?
..... kg
 ik weet het niet meer
2. Had uw kind voor de leeftijd van 2,5 jaar regelmatig contact met andere kinderen bijvoorbeeld in de kribbe, bij de onthaalmoeder,? Als het aantal dagen per week wijzigde, kan u dit per periode aanduiden.
- Neen
- Ja: vanaf welke leeftijd?.....
Hoeveel dagen per week?..... dagen/week
- Ja: vanaf welke leeftijd?.....
Hoeveel dagen per week?..... dagen/week
- Ja: vanaf welke leeftijd?.....
Hoeveel dagen per week?..... dagen/week

Gezinssamenstelling

1. Geboortedata
- 1.1. moeder:
- 1.2. vader:
2. Uit hoeveel personen bestaat uw huishouden op dit moment ?
- Aantal kinderen jonger dan 18 jaar (dit kind inbegrepen)
- 1 2 3 4 5 6 7 8 9 meer dan 9
- Aantal volwassenen en kinderen ouder dan 18 jaar, uzelf inbegrepen?
- 1 2 3 4 5 6 7 8 9 meer dan 9

3. Welke beroepscategorie stemt het best overeen met de huidige beroepsactiviteit van uzelf en uw partner? Indien u of uw partner meer dan één beroepsactiviteit heeft, neemt u deze waaraan u de meeste tijd besteedt.

	Uzelf	Uw partner
1.Vrij beroep	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.Zelfstandige met personeel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3.Zelfstandige zonder personeel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.Niet geschoolde arbeider	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5.Geschoolde arbeider	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6.Bediende	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7.Hoger bediende of kaderlid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8.Onderwijzend personeel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9.Geen beroepsactiviteit: huisvrouw /man	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10.Geen beroepsactiviteit: ziek of werkloos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11.Ander, omschrijf:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Ik heb geen partner

Woning

- Heeft u last van één van de volgende zaken in uw woning?
 - Slechte verluchting
 - Vochtigheid (bijv. vochtige muren)
 - Schimmels
 - Muizen
 - Kakkerlakken
 - Neen, geen van alle
- Hoe verwarmt u uw woning? (u mag meer dan één mogelijkheid aankruisen)
 - centrale verwarming met brander en/of tank in huis (bv kelder of garage in huis)
 - houtkachel/open haard
 - kolenkachel
 - andere :
- Op welke adressen heeft het kind sinds zijn geboorte gewoond en hoe lang?

Adres (straat, nr., woonplaats, postcode)	Periode:
/...../..... tot/...../.....

/...../..... tot/...../.....
/...../..... tot/...../.....
/...../..... tot/...../.....
/...../..... tot/...../.....

4. Hoe vaak gebruikt u volgende producten **in** uw woning?

4.1. Smitbussen of sprays om schoenen of kleding waterdicht te maken	<input type="radio"/> nooit <input type="radio"/> minder dan 1 x per week <input type="radio"/> 1-3 keer per week <input type="radio"/> meer dan 4 keer per week
4.2. Smitbussen of sprays als luchtverfrissers	<input type="radio"/> nooit <input type="radio"/> minder dan 1 x per week <input type="radio"/> 1-3 keer per week <input type="radio"/> meer dan 4 keer per week
4.3. Andere luchtverfrissers (al dan niet in stopcontact; vloeistof of blokjes), ook toiletblokjes	<input type="radio"/> nooit <input type="radio"/> minder dan 1 x per week <input type="radio"/> 1-3 keer per week <input type="radio"/> meer dan 4 keer per week
4.4. Smitbussen of sprays om geurtjes te verwijderen	<input type="radio"/> nooit <input type="radio"/> minder dan 1 x per week <input type="radio"/> 1-3 keer per week <input type="radio"/> meer dan 4 keer per week
4.5. Geurkaarsen of wierookstokjes	<input type="radio"/> nooit <input type="radio"/> minder dan 1 x per week <input type="radio"/> 1-3 keer per week <input type="radio"/> meer dan 4 keer per week

4.6. Sproeiapparaten of sproeiapparaten voor schoonmaak (bijv. voor ramen, badkamer, meubels, tapijten...)	<input type="radio"/> nooit <input type="radio"/> minder dan 1 x per week <input type="radio"/> 1-3 keer per week <input type="radio"/> meer dan 4 keer per week
4.7. Vloeibare schoonmaakproducten (allesreinigers niet in sproeiapparaten of sproeiapparaten)	<input type="radio"/> nooit <input type="radio"/> minder dan 1 x per week <input type="radio"/> 1-3 keer per week <input type="radio"/> meer dan 4 keer per week
4.8. Producten voor de behandeling van meubelen/parket (niet in sproeiapparaten of sproeiapparaten)	<input type="radio"/> nooit <input type="radio"/> minder dan 1 x per week <input type="radio"/> 1-3 keer per week <input type="radio"/> meer dan 4 keer per week
4.9. Chloorhoudende producten (bijv. bleekwater, javel, dettol, ...)	<input type="radio"/> nooit <input type="radio"/> minder dan 1 x per week <input type="radio"/> 1-3 keer per week <input type="radio"/> meer dan 4 keer per week
4.10. Ammoniak	<input type="radio"/> nooit <input type="radio"/> minder dan 1 x per week <input type="radio"/> 1-3 keer per week <input type="radio"/> meer dan 4 keer per week

4.11. Producten tegen kalkaanslag(antikal), zuren (azijn, zout)	<input type="radio"/> nooit <input type="radio"/> minder dan 1 x per week <input type="radio"/> 1-3 keer per week <input type="radio"/> meer dan 4 keer per week
4.12. Oplosmiddelen (bijv. white spirit, aceton, ...)	<input type="radio"/> nooit <input type="radio"/> minder dan 1 x per week <input type="radio"/> 1-3 keer per week <input type="radio"/> meer dan 4 keer per week
4.13. Andere sprays (bijv. haarlak, deodorant, parfum, ...)	<input type="radio"/> nooit <input type="radio"/> minder dan 1 x per week <input type="radio"/> 1-3 keer per week <input type="radio"/> meer dan 4 keer per week
4.14. Wasverzachter	<input type="radio"/> nooit <input type="radio"/> minder dan 1 x per week <input type="radio"/> 1-3 keer per week <input type="radio"/> meer dan 4 keer per week
4.15. Vlekenspray (bijv. kleding, schoenen ..)	<input type="radio"/> nooit <input type="radio"/> minder dan 1 x per week <input type="radio"/> 1-3 keer per week <input type="radio"/> meer dan 4 keer per week

Puberteit (gelieve deze vragen ook in te vullen als uw kind nog niet in de puberteit is)

- Wat zou u zeggen over de lengtegroei van uw kind:

Nog niet in de groeispuurt
 De groeispuurt is juist begonnen
 Volop in de groeispuurt
 De groeispuurt lijkt achter de rug
 Ik weet het niet
- Wat zou u zeggen over de groei van het lichaamshaar van uw kind (haar op elke andere plaats behalve het hoofd, bijv. onder de armen):

Het lichaamshaar is nog niet beginnen groeien
 Het lichaamshaar is juist beginnen groeien
 Het lichaamshaar is volop aan het groeien
 De groei van het lichaamshaar lijkt volledig achter de rug
 Ik weet het niet
- Zijn er u veranderingen in de huid van uw kind opgevallen, vooral puistjes?

De huid is nog niet aan het veranderen
 De huid begint juist te veranderen

- De huid is volop aan het veranderen
- De veranderingen aan de huid lijken achter de rug te zijn
- Ik weet het niet

De volgende vragen dienen enkel ingevuld te worden voor **jongens**:

- 4. Is de stem van uw zoon reeds zwaarder geworden?
 - De stem is nog niet aan het veranderen
 - De stem begint juist te veranderen
 - De stem is volop aan het veranderen
 - De veranderingen in de stem lijken achter de rug
 - Ik weet het niet

- 5. Begint er haar te groeien op het gezicht van uw zoon?
 - Het gezichtshaar is nog niet beginnen groeien
 - Het gezichtshaar is juist beginnen groeien
 - Het gezichtshaar is volop aan het groeien
 - De haargroei op het gezicht lijkt volledig te zijn
 - Ik weet het niet

De volgende vragen dienen enkel ingevuld te worden voor **meisjes**:

- 6. Beginnen de borsten van uw dochter te groeien?
 - De borsten zijn nog niet beginnen groeien
 - De borsten zijn juist beginnen groeien
 - De borsten zijn volop aan het groeien
 - De groei van de borsten lijkt volledig te zijn
 - Ik weet het niet

- 7. Menstrueert uw dochter al?
 - Neen
 - Ja
 - Indien ja, hoe oud was uw dochter toen ze voor het eerst menstrueerde?
..... jaar en maanden.

...../...../.....cmkggcm
...../...../.....cmkggcm
...../...../.....cmkggcm

Hartelijk dankt voor het invullen van de vragenlijst!