

---

# Astma, allergie en omgevingsfactoren

---

---







Aan de minister van Volkshuisvesting,  
Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer

---

Onderwerp : Aanbieding advies over ‘*Astma, allergie en omgevingsfactoren*’  
Uw kenmerk : DGM/SAS/2004009787  
Ons kenmerk : I-309/MD/IV/570-R  
Bijlagen : 1  
Datum : 7 juni 2007

Mevrouw de minister,

Op verzoek van staatssecretaris Van Geel, vervat in brief DGMM/SAS/2004009787, bied ik u hierbij een advies aan over ‘*Astma, allergie en omgevingsfactoren*’. Het is opgesteld door een daartoe door mij geformeerde commissie van de Gezondheidsraad. De commissie heeft zich mede laten leiden door oordelen die zij heeft ingewonnen bij de Beraadsgroepen Gezondheid & Omgeving en Infectie & Immuniteit.

Het advies presenteert de stand van kennis over de rol van omgevingsfactoren bij het optreden van astma en allergie. Astma en allergie komen veel voor in Nederland. Een deel van de kinderen met astma en allergie wordt geboren uit ouders met dezelfde aandoeningen, maar voor de meerderheid geldt dat niet. Omgevingsfactoren spelen ook een belangrijke rol. Zo kan luchtverontreiniging buitenshuis, bijvoorbeeld door het verkeer, leiden tot een verergering van astma- en andere luchtwegklachten. Binnenshuis is het vooral sigarettenuitrook die een verhoogd risico geeft op het ontstaan en verergeren van astma bij kinderen. Dit advies benadrukt dat een combinatie van omgevingsmaatregelen de beste mogelijkheden biedt om klachten van astma en allergie te verminderen. Soms zijn astma en allergie zelfs te voorkomen. Met het oog daarop doen ouders er verstandig aan om tijdens en na de zwangerschap niet te roken en om ten minste drie tot vier maanden alleen borstvoeding te geven. Ook hier geldt dat combinaties van interventies bij jonge kinderen mogelijk meer perspectief bieden.

---

Bezoekadres  
Parnassusplein 5  
2511 VX Den Haag  
Telefoon (070) 340 51 65  
E-mail: [marjon.drijver@gr.nl](mailto:marjon.drijver@gr.nl)

Postadres  
Postbus 16052  
2500 BB Den Haag  
Telefax (070) 340 75 23  
[www.gr.nl](http://www.gr.nl)





Onderwerp : Aanbieding advies *Astma, allergie en omgevingsfactoren*  
Ons kenmerk : I-309/MD/IV/570-R  
Pagina : 2  
Datum : 7 juni 2007

---

Meer inzicht in astma en allergie zou in de nabije toekomst kunnen bijdragen aan een nog beter onderbouwd beleid. Het inzicht in de prevalentie kan groeien wanneer GGD'en in de Monitor Jeugdgezondheid gebruik gaan maken van de recent ontwikkelde gevalideerde vragen naar astma en allergie. Om de kennis te vergroten over de rol van omgevingsfactoren in het ontstaan van astma en allergie beveelt de commissie een gecombineerde analyse aan van gegevens uit de diverse grote geboortecohort-onderzoeken die in Nederland en in het buitenland lopen. Gezien de vele onderzoeken die op dit moment in uitvoering zijn, beveelt de commissie aan om over een jaar of vijf de stand van de kennis opnieuw te bezien.

Van dit advies heb ik tevens een exemplaar aangeboden aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Hoogachtend,

Prof. dr. J.A. Knottnerus

---

Bezoekadres  
Parnassusplein 5  
2511 VX Den Haag  
Telefoon (070) 340 51 65  
E-mail: [marjon.drijver@gr.nl](mailto:marjon.drijver@gr.nl)

Postadres  
Postbus 16052  
2500 BB Den Haag  
Telefax (070) 340 75 23  
[www.gr.nl](http://www.gr.nl)



---

# **Astma, allergie en omgevingsfactoren**

---

---

aan:

de minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer  
de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Nr. 2007/15, Den Haag, 7 juni 2007

---

---

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een onafhankelijk wetenschappelijk adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

---

U kunt het advies downloaden van [www.gr.nl](http://www.gr.nl).

---

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Astma, allergie en omgevingsfactoren. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/15.

Preferred citation:  
Health Council of the Netherlands. Asthma, allergy and environmental factors. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2007; publication no. 2007/15.

---

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

---

ISBN: 978-90-5549-670-9

---

---

# Inhoud

---

---

Samenvatting *11*

---

Executive summary *21*

---

- 1 Inleiding *31*
  - 1.1 Aandacht in milieu- en gezondheidsbeleid *31*
  - 1.2 Adviesaanvraag *32*
  - 1.3 Samenstelling en werkwijze van de commissie *33*
  - 1.4 Terreinafbakening en afstemming *33*
  - 1.5 Opzet van het advies *34*
- 
- 2 Begripsafbakening *35*
  - 2.1 Astma *35*
  - 2.2 Allergie, sensibilisatie en atopie *37*
  - 2.3 Preventie *39*
- 
- 3 Astma en allergie in Nederland *41*
  - 3.1 Betrouwbaarheid van de Nederlandse gegevens *42*
  - 3.2 Prevalentie- en incidentiecijfers *44*
  - 3.3 Veranderingen in de tijd *50*
  - 3.4 Verklaringen voor veranderingen in de prevalentie *55*
  - 3.5 Conclusies over veranderingen in de prevalentie *58*
-

---

4	Monitoring van astma en allergie	61
4.1	Risicogroepen	61
4.2	Bruikbare indicatoren	63
4.3	Monitoringprogramma's	65
4.4	Conclusies	66

---

5	Rol van aanleg en omgeving	69
5.1	Rol van genen	70
5.2	Rol van het immuunsysteem	71
5.3	Rol van omgevingsfactoren	73
5.4	Conclusies	95

---

6	Effectiviteit omgevingsmaatregelen	99
6.1	Maatregelen om klachten te verminderen	100
6.2	Maatregelen om astma en allergie te voorkomen	106
6.3	Conclusies	114

---

7	Aanbevelingen	117
7.1	Aanbevelingen voor de praktijk	117
7.2	Aanbevelingen voor de overheid	120
7.3	Aanbevelingen voor nader onderzoek	121

---

	Literatuur	123
--	------------	-----

---

	Bijlagen	155
A	De adviesaanvraag	157
B	De commissie	159
C	Geconsulteerde maatschappelijke groeperingen	161
D	Verklarende woordenlijst	163

---

---

## Samenvatting

---

Astma en allergie zijn veel voorkomende aandoeningen met een grote invloed op de kwaliteit van leven. Vooral bij kinderen is in de laatste decennia van de twintigste eeuw een toename beschreven van astma en allergie, niet alleen in Nederland, maar ook in andere westerse landen. Naar aanleiding daarvan heeft de staatssecretaris van milieubeheer advies gevraagd over het aandeel van de diverse omgevingsfactoren in het ontstaan en de toename van deze aandoeningen. Ter beantwoording van de vragen van de staatssecretaris stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad een commissie in, die haar oordeel heeft gebaseerd op bestaande overzichtspublicaties en andere relevante literatuur.

---

### Begripsafbakening

Astma is een chronische aandoening die wordt gekenmerkt door terugkerende episodes van piepen, kortademigheid, druk op de borst en hoesten, vooral 's nachts of in de vroege ochtend. Deze gaat gepaard met een overgevoeligheid van de luchtwegen voor prikkels, een wisselende vernauwing van de luchtwegen en een chronische ontstekingsreactie van de luchtwegen. Mede vanwege het episodische karakter, is de diagnose astma niet altijd eenvoudig te stellen. Er wordt een allergische en een niet-allergische verschijningsvorm van astma onderscheiden. Deze vormen berusten op een verschillend ontstaansmechanisme, en vergen deels andere preventiemaatregelen.

---

Het type allergie waar het in dit advies over gaat, is een overgevoelighedsreactie die berust op de vorming van specifieke antistoffen of immunoglobulinen (IgE) in reactie op bepaalde allergenen. De aanleg om deze antistoffen te produceren wordt ook wel atopie genoemd. De aantoonbare aanwezigheid van IgE-antistoffen wordt sensibilisatie genoemd. Afhankelijk van de erfelijke aanleg, de intensiteit en duur van blootstelling aan allergenen en de mate van sensibilisatie kunnen allergische symptomen ontstaan. Een dergelijke allergische reactie kan tot uiting komen in de longen (allergisch astma), in de neus en ogen (allergische rhinitis en conjunctivitis) of in de huid (constitutioneel of atopisch eczeem). De eerste twee voorbeelden zijn uitingen van een allergie voor stoffen die worden ingeademd ('inhalatieallergenen') en worden ook wel 'luchtwegallergieën' genoemd.

---

## **Astma en allergie in Nederland**

De eerste vraag van de staatssecretaris aan de Gezondheidsraad was om een oordeel te geven over de validiteit en de betekenis van de beschikbare prevalentiecijfers van astma en andere luchtwegallergische aandoeningen in Nederland en van de veranderingen die daarin de laatste decennia zijn opgetreden en aan te geven of deze gegevens zodanig systematisch zijn verzameld dat gesproken kan worden van een daadwerkelijke toename in de tijd.

Voor een beschrijving van het voorkomen van astma en allergie in Nederland zijn twee soorten gegevens beschikbaar: afkomstig uit huisartsenregistraties en uit bevolkingsonderzoeken.

Op basis van vijf huisartsenregistraties werd het aantal personen met astma in 2003 in Nederland geschat op bijna 520.000: 30 per 1.000 mannen en 35 per 1.000 vrouwen. Zo'n vier tot zeven procent van de basisschoolkinderen heeft symptomen van astma. Daarmee is astma op dit moment de meest voorkomende chronische ziekte onder kinderen in Nederland. Astma, allergische rhinitis en constitutioneel eczeem komen vaak bij dezelfde personen voor. Uit onderzoek blijkt dat ruim de helft van de kinderen tot op volwassen leeftijd klachten blijft houden. Uit ander onderzoek blijkt dat ongeveer één op de vijf volwassenen overgevoelig reageert op blootstelling aan prikkels die via de luchtwegen worden toegediend. Bij één op de drie volwassenen zijn specifieke antistoffen aantoonbaar tegen veel voorkomende inhalatieallergenen, afkomstig van huisstofmijten, huisdieren, pollen en schimmels.

Niet alleen in het buitenland, maar ook in ons land is in de laatste decennia van de afgelopen eeuw een toename waargenomen van astma en luchtwegallergie. De laatste jaren blijft het percentage bestaande ziektegevallen (prevalentie) weer gelijk en is er mogelijk sprake van een afname. De commissie verklaart de veranderingen in de tijd deels door veranderingen in diagnostiek. Maar aangezien het onwaarschijnlijk is dat diagnostische veranderingen in verschillende landen tegelijkertijd hebben plaatsgevonden, verklaart ze de veranderingen in de prevalentie merendeels door reële veranderingen van het percentage nieuwe ziektegevallen (incidentie). Om in de toekomst goed onderbouwde uitspraken te kunnen doen over een toe- of afname, pleit de commissie ervoor om in opeenvolgende onderzoeken dezelfde diagnostische criteria te hanteren, zodat de uitkomsten beter met elkaar zijn te vergelijken.

---

## **Monitoring van astma en allergie**

Ten tweede vroeg de staatssecretaris na te gaan wat de aard en omvang is van risicogroepen voor het ontwikkelen van astma en luchtwegallergie, en aan te geven in hoeverre de huidige monitoringprogramma's naar het vóórkomen van deze aandoeningen in tijd en plaats voldoen om de prevalentie in risicogroepen te volgen.

Kinderen van astmatische of allergische ouders vormen een risicogroep voor het ontwikkelen van astma en allergie. Daarnaast gelden ook kinderen die te vroeg of met een te laag geboortegewicht zijn geboren als risicogroep.

Monitoring van astma en allergie is te omschrijven als het periodiek meten, analyseren en interpreteren van specifieke indicatoren voor astma en allergie. De huidige monitoringprogramma's leveren elk op zich onvoldoende informatie over de veranderingen in de prevalentie van astma en allergie in de Nederlandse bevolking. Met enige aanpassingen kan de Lokale en Nationale Monitor Jeugdgezondheid van GGD Nederland, RIVM, TNO Kwaliteit van Leven en de organisatie van zorgondernemers ActiZ wel inzicht geven in veranderingen in de tijd bij kinderen, en bovendien mogelijkheden bieden voor vroegdiagnostiek en behandeling. Omdat de meeste kinderen met astma en allergie uit ouders zonder astma of allergie worden geboren, is monitoring van astma en allergie bij alle kinderen volgens de commissie zinvoller dan het apart volgen van specifieke risicogroepen.

---

## De rol van aanleg en omgeving

Ten derde vroeg de staatssecretaris de Gezondheidsraad de stand van wetenschap weer te geven over het aandeel van en de interacties tussen de verschillende genetische en omgevingsfactoren in het ontstaan en de toename van astma en luchtwegallergie en daarbij ook expliciet aandacht te schenken aan de hiaten in kennis op dat gebied.

**Aanleg.** Al lang is bekend dat astma en allergie een erfelijke component hebben: kinderen van astmatische of allergische ouders hebben meer kans zelf allergie of astma te ontwikkelen dan andere kinderen. Hier is niet één gen voor verantwoordelijk, maar een hele reeks. Aangezien de genetische samenstelling van de bevolking maar langzaam verandert, zijn veranderingen in de prevalentie – afgezien van veranderingen in diagnostiek – merendeels toe te schrijven aan veranderingen in omgevings- en leefstijlfactoren.

**Omgeving.** Sinds de jaren negentig van de vorige eeuw zijn diverse onderzoeken gestart naar de rol van omgevingsfactoren in de ontwikkeling van astma en allergie bij kinderen. Factoren die in dit verband zijn onderzocht, zijn onder meer infecties, niet-infectieuze microbiologische componenten, allergenen, borstvoeding, voedingsgewoonten, overgewicht, vroeggeboorte en luchtverontreiniging buitens- en binnenshuis. Dat onderzoek levert tot nu toe de volgende conclusies op.

*Micro-organismen.* De invloed van micro-organismen op het ontstaan van astma of allergie verschilt van soort tot soort. Enkele onderzoeken suggereren dat bepaalde maagdarminfecties de kans op sensibilisatie verkleinen. Mogelijk speelt de darmflora hierbij een rol. Andere maagdarminfecties verhogen juist de kans op sensibilisatie. Over de invloed van luchtweginfecties op de ontwikkeling van allergische aandoeningen is weinig bekend. Wel zijn er sterke aanwijzingen dat kinderen die op jonge leeftijd een luchtweginfectie met Respiratoir Syncytiaal Virus (RSV) hebben doorgemaakt, op latere leeftijd een grotere kans lopen om astma te ontwikkelen. Er zijn geen aanwijzingen voor een oorzakelijk verband tussen vaccinaties of het gebruik van antibiotica op jonge leeftijd en het ontstaan van astma of allergie.

*Microbiologische componenten.* De relatie tussen blootstelling aan niet-infectieuze microbiologische componenten in huisstof, in het bijzonder aan bacteriële endotoxinen, en het ontstaan van astma en allergie is complex. Er zijn aanwijzingen dat endotoxinen allergische sensibilisatie remmen, maar ook dat zij samenhangen met het ontstaan en verergeren van astma. Onduidelijk is in hoe-

---

verre endotoxinen hierin zelf een oorzakelijke rol spelen of dat deze fungeren als indirecte maat voor blootstelling aan andere omgevingsfactoren, zoals bepaalde schimmelcomponenten. Onlangs zijn belangrijke interacties met specifieke genen gevonden die suggereren dat relaties tussen endotoxinen enerzijds en astma en allergie anderzijds sterk kunnen verschillen tussen personen met een verschillende erfelijke aanleg.

*Allergenen.* Om een allergie te ontwikkelen is altijd blootstelling nodig aan specifieke allergenen. Uit vervolgonderzoek van pasgeborenen waarin blootstelling aan allergenen in de eerste levensfase daadwerkelijk is gemeten, komt naar voren dat vooral blootstelling aan allergeen van huisstofmijten en katten de kans op het optreden van sensibilisatie verhoogt. Alhoewel sensibilisatie en astma samenhangen, is nog onvoldoende bekend wat de invloed is van vroege allergenblootstelling op het ontstaan van astma. In Nederland zijn vooralsnog weinig aanwijzingen dat ongedierteallergenen een belangrijke rol spelen. Ook de bijdrage van sensibilisatie tegen schimmelallergenen aan de ontwikkeling van luchtwegaandoeningen is onduidelijk. Wel is het aannemelijk dat zuigelingen met een allergie tegen koemelk- of kippeneiwitallergenen op basisschoolleeftijd een grotere kans hebben op andere allergische aandoeningen.

*Borstvoeding.* Goed opgezette vervolgonderzoeken laten zien dat kinderen die gedurende ten minste drie tot vier maanden uitsluitend borstvoeding kregen minder kans hebben op astma en allergie. Dit geldt vooral voor kinderen van ouders met astma of allergie. De resultaten van enkele onderzoeken naar het effect van borstvoeding op de ontwikkeling van astma en allergie op de langere termijn zijn niet eenduidig.

*Voedingsgewoonten.* Ook voedingsgewoonten spelen een rol bij het ontstaan van astma en allergie. Zo zijn er aanwijzingen voor een beschermende werking van voedingscomponenten in groenten en fruit en in vette vis. Van andere vetten en van zout worden daarentegen ook schadelijke effecten gerapporteerd.

*Overgewicht.* Volgens sommige onderzoekers zou overgewicht de kans op het ontwikkelen van astma vergroten. De relatie is echter complex en de oorzaakelijkheid van het verband onvoldoende onderbouwd.

*Vroeggeboorte.* Vroeggeboorte geeft tot op volwassen leeftijd een verhoogd risico op astmasymptomen en longfunctieafwijkingen, maar niet op allergie. De luchtwegsymptomen berusten waarschijnlijk op een ander ontstaansmechanisme dan bij allergisch astma.

*Buitenluchtverontreiniging.* In het algemeen kunnen astmaklachten verergeren door blootstelling aan sterke luchtwegprikkelers. Ook luchtverontreiniging buitenshuis, zoals door verkeer of zogenoemde zomersmog, kan leiden tot een verergering van astma- en andere luchtwegklachten. Tot nu toe is onduidelijk in hoeverre langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging ook een rol speelt bij het ontstaan van astma en allergie.

*Binnenluchtverontreiniging.* De belangrijkste vorm van luchtverontreiniging binnenshuis is tabaksrook. Het Gezondheidsraadadvies *Volksgesondheidsschade door passief roken* uit 2003 concludeert dat het roken door de ouders – en vooral door de moeder tijdens en na de zwangerschap – een verhoogd risico geeft op astma op latere leeftijd bij hun kinderen. Sindsdien zijn over deze materie geen onderzoeksresultaten verschenen die aanleiding geven tot andere conclusies. In diverse onderzoeken wordt ook een relatie aangetoond tussen het wonen in een vochtig huis en het risico op astma of allergie. Het is nog onvoldoende duidelijk of vocht vooral een indirecte maat is voor blootstelling aan mijt- of schimmelproducten of dat er ook andere factoren in de binnenlucht verantwoordelijk zijn voor de waargenomen effecten.

De commissie concludeert dat vooral de erfelijke aanleg in combinatie met blootstelling aan specifieke allergenen een rol speelt in het ontwikkelen van astma en allergie. Daarbij spelen sommige (componenten van) micro-organismen mogelijk een beschermende rol. Vroeggeboorte en blootstelling aan luchtverontreiniging, met inbegrip van tabaksrook, spelen waarschijnlijk vooral een rol in het ontstaan en de verergering van niet-allergisch astma. Het is niet bekend wat het aandeel is van de diverse risicofactoren in het ontstaan van astma en allergie, laat staan in de veranderingen in de prevalentie in de tijd.

---

### **Maatregelen in de leefomgeving**

De laatste vraag van de staatssecretaris luidde: welke preventieve omgevingsmaatregelen zijn – bij welke risicogroepen en in welke levensfase – het meest effectief, zowel ter voorkoming van het ontstaan van astma en andere luchtwegallergieën als ter verbetering van de conditie van astma- en luchtwegallergiepatiënten via een reductie van klachten?

Voor het beantwoorden van deze vraag heeft de commissie zich geconcentreerd op ‘interventieonderzoeken’ waarin het effect van maatregelen ter vermindering van blootstelling aan omgevingsfactoren experimenteel is onderzocht.

---

*Vermindering van klachten van astma of allergie.* In eerste instantie is vooral het effect onderzocht van maatregelen om reeds ontstane klachten te verminderen.

*Huisstofmijten.* Uit zowel buitenlands als Nederlands onderzoek blijkt het gebruik van huisstofmijtallergeenwerende matrashoezen bij astma- en allergiepatiënten beperkt effectief in het verminderen van de blootstelling aan huisstofmijtallergeen. Zelden echter bleek de gezondheidstoestand van volwassen astma- en rhinitispatiënten te verbeteren.

*Huisdieren.* De meest voor de hand liggende maatregel ter reductie van huisdierallergeen is het wegdoen van het huisdier waarvoor de patiënt allergisch is. Naar de werkzaamheid daarvan zijn echter maar weinig interventieonderzoeken uitgevoerd, ook omdat dergelijk onderzoek niet is te blinderen. Beperkte onderzoeken naar de werkzaamheid van speciale luchtfilters geven te weinig steun om dergelijke filters aan te bevelen. Ook is geen systematisch onderzoek gedaan naar het regelmatig wassen van het huisdier ter vermindering van blootstelling aan allergeen, of naar het buiten de slaapkamer of woonkamer houden van het huisdier.

*Hypoallergene voeding.* Wanneer moeders in de borstvoedingsfase hypoallergene voeding nuttigen, verkleint dat mogelijk de ernst van constitutioneel eczeem bij hun kind. Meer onderzoek hiernaar wordt noodzakelijk geacht.

*'Gezonde woning'.* Nederlands onderzoek liet zien dat in mechanisch geventileerde woningen statistisch aantoonbaar minder huisstofmijtallergeen in matrasstof voorkomt dan in natuurlijk geventileerde woningen. Enkele kleinschalige onderzoeken in Denemarken en Finland suggereren dat verhuizen naar een 'gezonde' woning met onder meer een gebalanceerd ventilatiesysteem kan leiden tot minder astmaklachten. De onmogelijkheid om dergelijk onderzoek blind uit te voeren, en om de veelheid van veranderingen die een verhuizing met zich mee brengt apart te evalueren, maakt de betekenis van deze onderzoeken te beperkt om er praktische conclusies aan te verbinden.

*Combinaties van interventies.* De commissie concludeert dat interventies bij astma- en allergiepatiënten die gericht zijn op één specifieke omgevingsfactor of één specifieke omgevingsmaatregel, tot nu toe weinig klinisch effectief zijn gebleken. Op basis van de resultaten van vroegere onderzoeken met substantiële allergeenvermijding is zij niettemin overtuigd van de invloed van verdergaande omgevingsinterventies. Vooral astma is een multifactorieel bepaalde aandoening, waarvan de ziektelast waarschijnlijk alleen is te beperken via combinaties van interventies op meerdere omgevingsfactoren. Deze zijn in de dagelijkse praktijk echter moeilijk te verwezenlijken en te onderzoeken. In het bijzonder de resulta-

ten van de Amerikaanse Inner-City Asthma Study, met op de individuele patiënt gerichte ‘meervoudige’ interventies, steunen de gedachte dat op maat gesneden interventies en gerichte gedragsondersteuning, wel zinvol kunnen zijn. De commissie acht verder onderzoek daarnaar wenselijk.

*Voorkoming van het ontstaan van astma of allergie.* Het afgelopen decennium wordt ook onderzoek uitgevoerd naar de werkzaamheid van omgevingsmaatregelen om het ontstaan van astma of allergie te voorkomen.

*Huisstofmijten en huisdieren.* Het beperken van blootstelling aan huisstofmijt- en huisdierallergenen voor de geboorte en gedurende het eerste levensjaar zou de kans op het ontstaan van astma en allergie verkleinen bij kinderen met een aanleg voor allergie. De resultaten van tot nu toe uitgevoerde onderzoeken zijn echter niet eenduidig. Brits onderzoek suggereert dat een stringente reductie van allergenen de sensibilisatie tegen huisstofmijt juist kan versterken.

*Voeding voor moeder en kind.* Kinderen van vrouwen die tijdens de zwangerschap beperkt voedselallergenen tot zich nemen, blijken tot op de leeftijd van anderhalf jaar niet minder kans te hebben op het ontwikkelen van constitutioneel eczeem dan andere kinderen. Het is nog niet duidelijk hoe zinvol het vermijden van voedselallergenen bij zuigelingen zelf is om allergische aandoeningen te voorkomen. Ook de winst van zuigelingenvoeding met niet-infectieuze bacteriën, zoals lactobacillen, is nog onduidelijk. Op dit moment is nog onvoldoende aangetoond dat deze zogenoemde probiotica de ontwikkeling van astma en allergie remmen.

*Combinaties van interventies.* De commissie concludeert dat interventies die zich op één omgevingsfactor richten tot nu toe slechts beperkt effectief zijn gebleken om het ontstaan van astma of allergie te voorkomen. Interventies waarbij de blootstelling aan zowel allergenen, tabaksrook als die aan specifieke voedselcomponenten wordt beperkt, zijn mogelijk effectiever. Het gaat daarbij om combinaties van interventies op meerdere omgevingsfactoren.

---

### **Aanbevelingen voor de praktijk**

De commissie hoopt dat de volgende aanbevelingen zorgverleners behulpzaam kunnen zijn bij de voorlichting over de invloed van omgevingsmaatregelen op het verminderen van klachten of het voorkomen van het ontstaan van astma en allergie.

---

*Vermindering van klachten van astma of allergie.* Een interventie met alleen huisstofmijtwerende matras- en beddegoedhoezen of speciale luchtfilters is volgens de commissie niet bewezen effectief ter vermindering van klachten van astma en allergische rhinitis. Wel blijft een op de individuele patiënt toegesneden vermijding van blootstelling aan voor die persoon relevante prikkels en allergenen onverminderd zinvol. Amerikaans onderzoek suggereert dat voor kinderen met astma combinaties van intensieve interventies op meerdere omgevingsfactoren, zoals het vermijden van blootstelling aan zowel allergenen als tabaksrook, door gerichte ondersteuning van het woongedrag, wel effectief kunnen zijn ter vermindering van astmaklachten.

*Voorkoming van het ontstaan van astma of allergie.* Mede ter voorkoming van het ontstaan van astma en allergie doen ouders er verstandig aan om hun kind tijdens en na de zwangerschap niet bloot te stellen aan tabaksrook. Het uitsluitend geven van borstvoeding gedurende ten minste de eerste drie tot vier maanden verkleint de kans om de eerste jaren sensibilisatie, constitutioneel eczeem en astma te ontwikkelen. Hoewel er twijfel bestaat over de duur van het gunstige effect op astma en allergie, vindt de commissie het, gezien de vele andere voordelen van borstvoeding, van belang om de aanbeveling van het Voedingscentrum aan te houden om zuigelingen tot ongeveer zes maanden uitsluitend borstvoeding te geven. Andere interventies zijn beperkt effectief gebleken wanneer ze zich op één specifieke omgevingsfactor richten. Ook hier geldt dat combinaties van interventies bij jonge kinderen mogelijk meer perspectief bieden, maar de wetenschappelijke steun hiervoor is nog onvoldoende om nu al praktisch bruikbare adviezen te geven.

---

### **Aanbevelingen voor de overheid**

Er zijn overtuigende aanwijzingen dat luchtverontreiniging buitenshuis en binnenshuis een nadelige invloed kan hebben op het beloop van luchtwegaandoeningen, waaronder astma. Daarom is het terugdringen van luchtverontreiniging een zinvolle preventiemaatregel. Voorbeelden zijn het terugdringen van de verkeersuitstoot en het in acht nemen van voldoende afstand bij het bouwen van woningen of scholen langs drukke wegen. Ter preventie van het ontstaan van astma en allergie is volgens de commissie vooral een krachtig rookontmoedigingsbeleid effectief.

---

## **Aanbevelingen voor onderzoek**

Om het inzicht in de prevalentie van astma en allergie in Nederland te vergroten, adviseert de commissie GGD's om in de Monitor Jeugdgezondheid gebruik te maken van de recent ontwikkelde, gevalideerde vragen naar astma en allergie. Om de kennis te vergroten over de rol van omgevingsfactoren in het ontstaan van astma en allergie, beveelt de commissie aan om de lopende onderzoeken gestart bij pasgeborenen zo lang mogelijk te continueren. Een naar verwachting zeer kosteneffectieve activiteit die de commissie daarbij kan aanbevelen, is een gecombineerde analyse van uniform verzamelde gegevens uit de diverse grote 'geboortecohort' onderzoeken in Nederland. In vervolg daarop is het ook zinvol dat de Nederlandse gegevens in een internationale context worden ingebracht en geanalyseerd. Steeds meer wordt ook bekend over de rol van genen bij de ontwikkeling van astma en allergie. Om vast te kunnen stellen welke genen in interactie met welke omgevingsfactoren bepalen of en wanneer men astma of allergie ontwikkelt, pleit de commissie ook voor een gecombineerde analyse van grote onderzoeken. Gezien de vele onderzoeken die op dit moment in uitvoering zijn, en gezien de goede positie die het Nederlandse onderzoek internationaal inneemt, is te verwachten dat over enkele jaren beter onderbouwde aanbevelingen en praktijkadviezen mogelijk zijn. De commissie beveelt dan ook aan om over een jaar of vijf de stand van de kennis opnieuw te bezien.

---

## Executive summary

---

Asthma and allergy are very common disorders, which have major effects on an individual's quality of life. Increases in asthma and allergy were reported during the final decades of the 20<sup>th</sup> century, particularly among children. This was not restricted to the Netherlands, as other western countries were similarly affected. With reference to this, the State Secretary for the Environment, has requested advice concerning the role of various environmental factors in the development and increase of these disorders. In response to the State Secretary's questions, the President of the Health Council of the Netherlands appointed a committee, which based its advice mostly on existing reviews of the relevant literature.

---

### Definition of concepts

Asthma is a chronic disorder that is characterised by recurrent episodes of wheezing, breathlessness, chest tightness, and cough, particularly at night or in the early morning. These symptoms are usually associated with airway responsiveness to stimuli, variable airflow limitation, and chronic inflammation of the airways. It is not always easy to diagnose asthma, partly due to the episodic nature of this disorder. Asthma can be categorised into allergic and non-allergic forms. These forms differ in terms of the mechanisms which give rise to them, and to some extent they require different preventive measures.

---

The type of allergy addressed by this advisory report is a hypersensitivity reaction that is based on the production of specific antibodies or immunoglobulins (IgE) in response to certain allergens. The predisposition to produce these antibodies is also referred to as atopy. The presence of a detectable level of IgE antibodies is referred to as sensitisation. The development of allergy symptoms is dependent on an individual's hereditary predisposition, on the intensity and duration of their exposure to allergens, and on the degree of sensitisation involved. Allergic reactions of this kind can manifest themselves in the lungs (allergic asthma), in the eyes and nose (conjunctivitis and allergic rhinitis), or in the skin (atopic eczema). The first two examples are manifestations of an allergy to inhaled substances (aeroallergens), accordingly they are also referred to as respiratory tract allergies.

---

### **Asthma and allergy in the Netherlands**

The State Secretary's first request to the Health Council was for advice concerning the validity and significance of current data for the prevalence of asthma and other allergic disorders of the respiratory tract in the Netherlands. He specifically wanted details of any changes in these data during recent years, asking the Health Council to assess whether the collection of these data have been sufficiently systematic to allow a conclusion to be reached concerning the actual increase in prevalence over time.

Descriptions of the prevalence of asthma and allergies in the Netherlands can draw on two types of data, one derived from registrations by general practitioners and the other from population studies.

On the basis of five registrations by general practitioners, the number of individuals with asthma in the Netherlands in 2003 was estimated at almost 520 000. The prevalence was 30 per 1 000 men and 35 per 1 000 women. Four to seven percent of primary school children exhibit symptoms of asthma. This means that asthma is currently the most common chronic illness among children in the Netherlands. Asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema often occur in the same individual. Follow-up studies have shown that well over half of these children continue to suffer from these symptoms into adulthood. A Dutch study showed that about one in five adults exhibits a hypersensitive response to exposure to stimuli administered via the respiratory tract. One in every three adults has detectable levels of specific antibodies to commonly occurring aeroallergens. These are derived from house dust mites, pets, pollen and moulds.

Increases in asthma and respiratory tract allergy were reported during the final decades of the 20<sup>th</sup> century, both in the Netherlands and elsewhere. In recent years, the percentage of existing cases of the disease (prevalence) has remained the same, and may even be in decline. The Committee partly attributes the observed changes over time to changes in diagnosis. However, as diagnostic changes in various countries are unlikely to have taken place simultaneously, it mainly attributes the changes in prevalence to genuine changes in the percentage of new cases of the disease (incidence). The Committee advocates the use of the same diagnostic criteria in consecutive future studies, to facilitate the comparison of results. This approach will allow well-founded statements to be made about trends over time.

---

### **Monitoring of asthma and allergy**

Secondly, the State Secretary asked the Health Council to investigate the nature and size of groups at risk of developing asthma and respiratory tract allergy. He asked the Council whether current monitoring programmes into the geographical and temporal occurrence of these disorders are suitable for monitoring their prevalence in high-risk groups.

The children of asthmatic or allergic parents form an high-risk group for the development of asthma and allergies. Another high-risk group consists of children who were either born prematurely or who had a low birth weight.

The monitoring of asthma and allergy can be described as the periodical measurement, analysis and interpretation of specific indicators of asthma and allergy. Individually, the current monitoring programmes provide too little information about changes in the prevalence of asthma and allergy in the population of the Netherlands. With some modifications, the Local and National Monitor of Young People's Health, which is run by the Dutch Association of Municipal Health Services (GGD Nederland), the National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), TNO Quality of Life, and an organisation of care entrepreneurs (ActiZ) could definitely yield insights into changes over time in children. It could also provide opportunities for early diagnosis and treatment. The majority of children with asthma have parents who do not suffer from asthma or allergy. The Committee therefore takes the view that it would be more useful to monitor asthma and allergy in the juvenile population as a whole than to monitor specific high-risk groups separately.

---

## The role of predisposition and environment

Thirdly, the State Secretary asked the Health Council for details of the current level of knowledge concerning the role of - and interactions between - various genetic and environmental factors in the development and increase in asthma and respiratory tract allergy. He also asked the Council to focus specifically on the gaps of knowledge in this field.

*Predisposition.* Asthma and allergy have long been known to have a hereditary component. The children of asthmatic or allergic parents are at greater risk than other children of developing allergy or asthma. No single gene is responsible for this, instead a series of genes is involved. Regarding the fact that the genetic makeup of the population changes only gradually, any changes in prevalence – beside changes in diagnosis – can be largely attributed to changes in environmental and lifestyle factors.

*Environment.* Since the 1990s, various studies have been initiated into the role of environmental factors in the development of asthma and allergy in children. The factors that have been investigated include infections, non-infectious microbiological components, allergens, breast feeding, dietary habits, overweight, premature birth, and air pollution inside and outside the home. To date, that research has led to the following conclusions.

*Microorganisms.* The effect of microorganisms on the development of asthma or allergy varies from species to species. Some studies have suggested that certain gastrointestinal infections reduce the risk of sensitisation. The intestinal flora may have a role to play in this. Conversely, other gastrointestinal infections tend to increase the risk of sensitisation. Little is known concerning the effect of respiratory tract infections on the development of allergic disorders. However, there is strong evidence to suggest that children who developed a respiratory tract infection caused by Respiratory Syncytial Virus (RSV) at an early age are at greater risk of developing asthma later in life. There is no indication of a causal relationship between vaccinations or the use of antibiotics at an early age, and the development of asthma or allergy.

*Microbiological components.* The relationship between exposure to non-infectious microbiological components in house dust (particularly to bacterial endotoxins ) and the development of asthma and allergy is a complex one. While there are indications that endotoxins inhibit allergic sensitisation, there is also evidence pointing to a link between these compounds and the development and aggravation of asthma. It is unclear whether the endotoxins themselves play a

---

purely causal role here, or whether they serve as an indirect measure of exposure to other environmental factors, such as certain components of moulds. Recent research has identified major interactions with specific genes, which suggests that the relationship between endotoxins on the one hand and asthma and allergy on the other may differ markedly between individuals with different hereditary predispositions.

*Allergens.* The development of an allergy is always associated with exposure to specific allergens. Follow-up studies on newborns, in which actual measurements were made of their exposure to allergens during the early stages of life, have shown that exposure to allergens from house dust mites and cats in particular increases the risk of developing sensitisation. While sensitisation and asthma are linked, the effect of early exposure to allergens on the development of asthma is not yet fully understood. For the moment, there is little evidence to suggest that allergens shed by pests are of any significance. There is also a lack of clarity concerning the extent to which sensitisation to mould allergens contributes to the development of respiratory disorders. However, it is likely that infants with an allergy to cow's milk allergens or chicken protein allergens will be at greater risk of other allergenic disorders when they reach primary school age.

*Breastfeeding.* Well-designed follow-up studies show that children who have been exclusively breastfed for at least three to four months are less prone to asthma and allergy. This particularly applies to the children of asthmatic or allergic parents. Various studies into the effect of breastfeeding on the development of asthma and allergy over the long term have yielded ambiguous results.

*Dietary habits.* Dietary habits also play a part in the development of asthma and allergy. For instance, there is evidence that dietary components in fruit, vegetables and oily fish may have a protective effect. Conversely, vegetable fats and salt have been reported to have harmful effects.

*Overweight.* Some researchers take the view that overweight increases the risk of developing asthma. However, the relationship is complex in nature, and there is insufficient evidence of a causal association.

*Premature birth.* Premature birth involves an increased risk of asthma symptoms and pulmonary function disorders in adulthood, but not of allergy. The mechanisms which give rise to respiratory tract symptoms probably differ from those involved in allergic asthma.

*Outdoor air pollution.* Asthma symptoms are generally aggravated by exposure to potent stimuli in the respiratory tract. Outdoor air pollution (from traffic or summer smog, for example) can also lead to the aggravation of asthma symptoms and other respiratory complaints. As yet, little is known concerning the extent to which long-term exposure to air pollution is also involved in the development of asthma and allergy.

*Indoor air pollution.* The major source of indoor air pollution is tobacco smoke. The 2003 Health Council advisory report entitled *The impact of passive smoking on public health* concluded that children whose parents smoke have an increased risk of developing asthma later in life. This is especially true if their mothers smoked during and after pregnancy. In the intervening years, none of the material published in this field has given cause to amend this report's conclusions. Various studies have also revealed a relationship between living in a damp house and the risk of developing asthma or allergy. It is still not completely clear whether increased levels of damp in the home is an indirect measure of exposure to mite or mould products, or whether other factors present in the indoor air might be responsible for the observed effects.

The Committee concludes that hereditary predisposition in particular, together with exposure to specific allergens, plays a role in the development of asthma and allergy. Some microorganisms (or components thereof) may have a protective effect. Premature birth and exposure to air pollution (including tobacco smoke) are probably involved in the development and aggravation of non-allergic asthma. Nothing is known concerning the relative quantitative importance of the various risk factors in terms of the development of asthma and allergy, nor of changes in prevalence over time.

---

### **Measures for the living environment**

The State Secretary's final question concerned preventive environmental measures. He asked which would be most effective (with reference to specific high-risk groups and phases of life), both in preventing the development of asthma and other respiratory tract allergies and in improving the condition of patients with asthma and respiratory tract allergies by reducing their symptoms.

In addressing this question, the Committee has focused on intervention studies in which the effect of measures to reduce exposure to environmental factors is experimentally investigated.

---

*Amelioration of asthma or allergy symptoms.* First the effect of measures to alleviate existing symptoms were evaluated.

*House dust mites.* Studies carried out in the Netherlands and elsewhere have shown that mattress covers that are impermeable to house dust mite allergens are limited effective in reducing the exposure of asthma and allergy patients to house dust mite allergen. However, this seldom produced any improvement in the health status of adult asthma and rhinitis patients.

*Pets.* The most obvious way to reduce pet allergens is to dispose of the pet to which the patient is allergic. However, few intervention studies have explored the efficacy of this measure, possibly because studies of this kind cannot be blinded. Special air filters cannot be recommended, given the inconclusive nature of the results obtained by the few studies that have been carried out with such devices. Nor has any systematic research been carried out into the effect of regularly washing the pet in question in order to reduce the subject's exposure to allergen, or of excluding the pet from the bedroom or living room.

*Hypoallergenic food.* Mothers who consume hypoallergenic food throughout the period in which they are giving breastfeeding, may, as a result, reduce the severity of any atopic eczema suffered by their child. Further research is needed in this area.

*'Healthy' house.* A Dutch survey has shown that mattress material in mechanically ventilated houses contains statistically less house dust mite allergen than in naturally ventilated homes. The results of some small-scale intervention studies in Denmark and Finland suggest that asthma symptoms can be alleviated if the individual in question moves to a 'healthy' house, with such amenities as a balanced ventilation system. It is impossible to use blinding in this type of study. For this reason, and because the numerous changes involved in moving house cannot be individually evaluated, the significance of these studies is too limited to allow any recommendations to be made.

*Combinations of interventions.* The Committee concludes that, to date, interventions in asthma and allergy patients aimed at a single specific environmental factor or a single specific environmental measure, have been found to have a marginally clinical effect. Nevertheless, on the basis of the results of previous studies into substantial allergen avoidance, it is convinced that wide-ranging environmental interventions are indeed effective. Asthma, in particular, is a disorder that is determined by many factors. The associated disease burden can probably only be limited using combinations of interventions involving a range of environmental factors. In everyday practice, however, this is difficult to achieve and to study. In particular, the results of the US Inner-City

---

Asthma Study, involving multiple interventions targeted at individual patients, support the view that tailored interventions and targeted behavioural support can indeed be useful. The Committee advocates further research in this area.

*Preventing the development of asthma or allergy.* During the past few years, research has also been carried out into the efficacy of environmental measures in preventing the development of asthma or allergy.

*House dust mites and pets.* The restriction of exposure to allergens produced by house dust mites and pets before birth and during the first year of life has been claimed to reduce the risk of children with a predisposition for allergy developing asthma and allergy. However, the results of studies carried out to date are far from unambiguous. One British study suggested that a stringent reduction of allergens can actually boost sensitisation to house dust mites.

*Diet during pregnancy and infancy.* At the age of eighteen months, children whose mothers consumed only limited quantities of food allergens during pregnancy are at no less risk than other children of developing atopic eczema. It remains to be seen whether excluding food allergens from the diets of infants themselves is of any use in preventing allergic disorders. The same applies to the benefits of using infant formulas containing non-infectious bacteria, such as lactobacilli. It has yet to be satisfactorily demonstrated whether such products, which are referred to as probiotics, actually inhibit the development of asthma and allergy.

*Combinations of interventions.* The Committee concludes that no interventions targeting a single environmental factor have proved to be sufficiently effective in preventing the development of asthma or allergy. Interventions involving restricted exposure to allergens, tobacco smoke, and specific dietary components may be more effective. This involves combinations of interventions targeting a range of environmental factors.

---

### **Recommendations for everyday practice**

The Committee trusts that the following recommendations will be of use to healthcare providers in the context of health education on the effect of environmental measures in alleviating the symptoms of asthma and allergy, or in preventing these disorders entirely.

---

*Ameliorating the symptoms of asthma or allergy.* The Committee concludes that interventions using only house dust mite impermeable mattress covers and bedding covers, or special air filters, have not been proven to be effective in reducing the symptoms of asthma and allergic rhinitis. Nevertheless, an approach that is tailored to the individual patient, involving the avoidance of those stimuli and allergens to which they are sensitive, continues to be useful. Some American studies have suggested that, for children with asthma, combinations of intensive interventions involving a range of environmental factors, such as the avoidance of exposure to both allergens and tobacco smoke, through targeted support of occupant behaviour, can indeed be effective in ameliorating asthma symptoms.

*Preventing the development of asthma or allergy.* Partly in order to prevent the development of asthma and allergy, parents would be well advised not to expose their child to tobacco smoke during and after pregnancy. Exclusive maternal breastfeeding for at least the initial three to four months reduces the infant's risk of developing sensitisation, atopic eczema, and asthma during its first years of life. Although there is some doubt concerning the duration of this beneficial effect in terms of asthma and allergy, the Committee thinks it is important – bearing in mind that breastfeeding has many other benefits – to uphold the recommendation made by the Netherlands Nutrition Centre<sup>\*</sup>, that infants should be exclusively breastfed up to the age of approximately six months. Other interventions which merely target a single specific environmental factor have been found to be only marginally effective. Here too, the combinations of interventions in young children may offer greater scope. However, there is still too little scientific support to justify the formulation of practically useful recommendations at the present time.

---

### **Recommendations for the government**

There is convincing evidence that air pollution inside and outside the home can adversely affect the course of respiratory disorders, including asthma. For this reason, the reduction of air pollution is a useful preventive measure. Some examples would be the reduction of vehicle emissions and giving consideration to situating schools and dwellings sufficiently far away from busy roads. The Committee concludes that a strong smoking deterrence policy would be particularly effective in preventing the development of asthma and allergy.

---

\* based on the recommendations by the World Health Organization

---

---

### **Recommendations for research**

In order to better understand the prevalence of asthma and allergy in the Netherlands, the Committee advises municipal health services (GGDs) to make use of the recently developed, validated questions on asthma and allergy in the National Monitor of Young People's Health. In order to improve our understanding of the environmental factors behind the development of asthma and allergy, the Committee recommends that birth cohort studies should be continued for as long as possible. There is one activity in particular that the Committee expects to be highly cost-effective, and which it can wholeheartedly recommend. This involves a combined analysis of uniformly collected data from various major birth cohort studies that are currently being conducted in the Netherlands. By extension, it also makes sense for the Dutch data to be pooled and analysed in an international context. In addition, our understanding of the role played by genes in the development of asthma and allergy is improving continually. To determine which genes in interaction with which environmental factors determine whether an individual does or does not develop asthma or allergy, the Committee also advocates the combined analysis of major studies. Given the large number of studies that are currently in progress, and the good standing of Dutch research in international circles, it may soon be possible to provide more soundly based recommendations and advice on practical matters. Accordingly, the Committee recommends that level of knowledge be reviewed again in around five years' time.

---

# Inleiding

---

Astma en allergie zijn veel voorkomende aandoeningen die een grote invloed hebben op de kwaliteit van leven<sup>1,2</sup>. Ze leveren ook een substantiële bijdrage aan het school- en werkverzuim en aan de kosten van de gezondheidszorg. In de laatste decennia van de twintigste eeuw is vooral bij kinderen een toename beschreven van astma en allergie, niet alleen in Nederland, maar ook in andere westerse landen<sup>3-6</sup>. Bij het ontstaan van astma en allergie speelt een erfelijke aanleg een belangrijke rol. De genetische samenstelling van de bevolking verandert echter maar langzaam. Door de verschillen in de prevalentie van astma tussen landen met en zonder ‘westerse leefstijl’ wordt een steeds belangrijker betekenis toegekend aan de mogelijke rol van omgevings- en leefstijlfactoren bij het ontstaan en beloop van astma, mogelijk in interactie met genetische factoren<sup>7</sup>.

---

## 1.1 Aandacht in milieu- en gezondheidsbeleid

In de eerste preventienota *Langer gezond leven* van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport is astma genoemd als één van de zes prioritaire aandoeningen die met voorrang moeten worden aangepakt, gezien de ernst en de kosten van de ziekte<sup>8</sup>. In de tweede preventienota *Kiezen voor gezond leven* voor de periode 2007-2010 wordt, mede op basis van het Gezondheidsraadadvies *Volksgezondheidsschade door passief roken* vooral ingezet op verdere rookontmoediging als één van de vijf speerpunten van beleid<sup>9</sup>.

---

Ter preventie van astmaklachten, wordt in het *Actieprogramma Gezondheid en Milieu* van de ministeries van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer (VROM) en Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) aandacht gevraagd voor de kwaliteit van het binnenklimaat in gebouwen, vooral van die waar veel kinderen verblijven<sup>10</sup>. Daarnaast signaleerden de ministeries behoefte aan meer kennis over het precieze verband tussen de binnenmilieukwaliteit en astma. Ook over de invloed van lokale, verkeersgerelateerde luchtverontreiniging op astma en allergische klachten was op dat moment nog onvoldoende bekend. Het actieprogramma beval aan om veranderingen van allergie, astma en (binnen)milieuparameters in de tijd te monitoren en de resultaten van langlopend onderzoek op dit gebied te evalueren. De betrokken ministeries zijn van plan om het vervolg van het actieprogramma, de voorgenomen Nationale Aanpak Gezondheid en Milieu, af te stemmen op de speerpunten van de tweede preventienota van het ministerie van VWS<sup>9</sup>.

Ook in de *Europese strategie voor milieu en gezondheid* wordt expliciet aandacht besteed aan astma en allergieën bij kinderen, vanwege de toename van deze aandoeningen in West-Europa, en het vermoeden dat deze aandoeningen verband houden met de westerse leefstijl of met binnen- of buitenluchtverontreiniging, mogelijk deels via de blootstelling tijdens zwangerschap en lactatie<sup>11</sup>. Preventie en monitoring van astma en allergie is één van de doelstellingen van het communautair actieprogramma, bijvoorbeeld via maatregelen op het gebied van de huisvesting.

---

## 1.2 Adviesaanvraag

Mede gelet op berichten over een toename van astma en allergie heeft de staatssecretaris van milieubeheer de Gezondheidsraad advies gevraagd over het aandeel van de verschillende omgevingsfactoren in het ontstaan en de toename van deze aandoeningen (zie bijlage A). De staatssecretaris vroeg allereerst of de beschikbare gegevens voldoende betrouwbaar zijn om van een toename van astma en andere luchtwegallergische aandoeningen te kunnen spreken. In de tweede plaats vroeg hij of er risicogroepen zijn te benoemen en of de huidige monitoringprogramma's voldoen om deze groepen te volgen. Ten derde had de staatssecretaris behoefte aan een overzicht van de beschikbare kennis over genetische en omgevingsfactoren die van invloed zijn op astma en luchtwegallergie. Ten slotte vroeg hij de Gezondheidsraad welke preventieve maatregelen het ontstaan en het beloop van deze aandoeningen gunstig kunnen beïnvloeden.

---

---

### 1.3 Samenstelling en werkwijze van de commissie

Ter beantwoording van deze vragen stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad een commissie in, waarvan de samenstelling is vermeld in bijlage B. De commissie kwam in totaal acht keer bij elkaar. Het concept-advies is beoordeeld door de Beraadsgroep Gezondheid en Omgeving en de Beraadsgroep Infectie en Immunititeit.

Vanwege het karakter van de vragen heeft de commissie zich geconcentreerd op het bestuderen van de epidemiologische literatuur over de rol van omgevingsfactoren bij astma en allergie. De omvang van deze literatuur en de sterke ontwikkelingen in dit veld maakten het voor de commissie onmogelijk om zelf op alle deelreinen een systematisch literatuuroverzicht te genereren. Daarom heeft de commissie bij de beantwoording van de vragen van de staatssecretaris vooral gebruik gemaakt van bestaande overzichtspublicaties en meta-analyses. Daarnaast zijn via de commissieleden tot 2006 ‘sleutelpublicaties’ opgespoord, in het bijzonder over prospectief cohort- en interventieonderzoek naar de rol van diverse omgevingsfactoren bij het optreden van astma en allergie. Ook de geraadpleegde maatschappelijke groeperingen is gevraagd sleutelpublicaties aan te dragen (zie bijlage C). De commissie heeft zich in haar ‘expert oordeel’ vooral gebaseerd op onderzoek dat voldoende consistentie, zeggingskracht en kwaliteit heeft om conclusies te kunnen trekken over een oorzakelijk verband. Bij de selectie van sleutelpublicaties heeft de commissie geprioriteerd op basis van de sterkte van de onderzoeksopzet: in volgorde van bewijskracht betreft dat interventie- en cohortonderzoek en dan pas andere vormen van epidemiologisch onderzoek<sup>12</sup>.

Behalve van publicaties in de wetenschappelijke literatuur heeft de commissie ook gebruik gemaakt van achtergrondrapportages van beleidsadviserende instanties. Zo rapporteert het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), in opdracht van het ministerie van VWS, regelmatig over – veranderingen in de tijd in – het voorkomen van astma en over de mogelijkheden van preventie.

---

### 1.4 Terreinafbakening en afstemming

Centraal in dit advies staan fysieke omgevingsfactoren die een rol spelen bij het ontstaan, tegengaan of verergeren van astma en allergie. Dit betreft chemische, fysische en biologische agentia. Psychische factoren, zoals stress, komen in dit

---

advies niet aan de orde. De commissie gaat evenmin in op de medicamenteuze behandeling van astma of allergie.

Voor de invloed van passief roken verwijst dit advies zoveel mogelijk naar een eerder advies van de Gezondheidsraad uit 2003 over dit onderwerp. Blootstelling via actief roken wordt alleen zijdelings beschouwd en blootstelling via het arbeidsmilieu in het geheel niet.

Over beroepsastma en -allergieën is een advies in voorbereiding in opdracht van de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid. Over het binnenklimaat in scholen zal separaat een advies worden voorbereid.

Over de blootstelling aan en effecten van voedselallergenen heeft de Gezondheidsraad recent op verzoek van de ministeries van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en Landbouw, Natuurbeheer en Voedselkwaliteit (LNV) een advies uitgebracht<sup>13</sup>. Vanwege de raakvlakken tussen de betreffende adviesaanvragen hebben de commissies ‘Omgevingsfactoren en astma’ en ‘Voedselallergie’ eenmaal gezamenlijk vergaderd als onderdeel van de onderlinge afstemming. De commissies hebben nauw samengewerkt waar het gaat om gemeenschappelijke ontstaansmechanismen en de terminologie van allergische aandoeningen.

Vanwege de door sommigen veronderstelde rol van vaccinaties in de ontwikkeling van astma en allergie, heeft de commissie ook afgestemd met de Gezondheidsraadcommissies ‘Herziening en uitbreiding van het Rijksvaccinatieprogramma’ en ‘Bijwerkingen Vaccinaties Rijksvaccinatieprogramma’. In een gemeenschappelijke vergadering van de commissie ‘Omgevingsfactoren en astma’ met de commissie ‘Voedselallergie’ is daartoe ook prof. dr. W. van Eden uitgenodigd om zijn zienswijze te presenteren over de invloed van vaccinaties op het immuunsysteem in relatie tot het ontstaan van allergie.

---

## 1.5 Opzet van het advies

In de hoofdstukken hierna vindt u allereerst een korte begripsafbakening (hoofdstuk 2). De vier hoofdstukken die volgen, behandelen steeds één van de adviesvragen van de staatssecretaris. Hoofdstuk 3 bespreekt hoe vaak astma en allergie voorkomen en welke veranderingen in de tijd daarin zijn waar te nemen. Hoofdstuk 4 benoemt een aantal risicogroepen en analyseert de mogelijkheden van monitoring. In hoofdstuk 5 worden de erfelijke en omgevingsfactoren besproken die van invloed kunnen zijn op astma en allergie. Hoofdstuk 6 gaat over de preventie van astma en allergie. Het advies sluit af met een hoofdstuk aanbevelingen.

---

---

## Begripsafbakening

---

De staatssecretaris spreekt in zijn adviesaanvraag over ‘astma en luchtwegallergie’ en over ‘primair en tertiair preventieve maatregelen’. De commissie geeft in dit hoofdstuk aan wat zij verstaat onder deze en verwante begrippen. Bijlage D bevat een verklarende woordenlijst.

---

### **2.1 Astma**

---

#### **2.1.1 Definitie**

De World Health Organization kwam in 2002, in samenwerking met de European Academy of Allergology and Clinical Immunology, tot de volgende begripsomschrijving van astma<sup>14,15</sup>:

‘Astma is een chronische ontstekingsreactie van de luchtwegen, waarbij vele ontstekingscellen een rol spelen, in het bijzonder mestcellen, eosinofiele leukocyten en T-lymfocyten. Bij gevoelige personen veroorzaakt deze ontsteking terugkerende episodes van piepen, kortademigheid, druk op de borst en hoesten, vooral ’s nachts of in de vroege ochtend. Deze symptomen houden gewoonlijk verband met een aanmerkelijke, in de tijd variërende beperking van de ademhaling die ten minste deels omkeerbaar is, ofwel spontaan, ofwel met behulp van medicatie. Deze ontsteking gaat eveneens gepaard met een toename in de luchtwegreactiviteit (prikkelbaarheid van de luchtwegen) voor een veelheid aan prikkels’.

---

Een probleem met deze omschrijving van astma is dat ze niet goed bruikbaar is in epidemiologisch populatie- of bevolkingsonderzoek naar het voorkomen van astma<sup>16</sup>. Om steekproeven van de algemene bevolking op gestandaardiseerde wijze te onderzoeken, zijn uniforme diagnostische criteria nodig (zie 2.1.3). In de jaren negentig is als meest bruikbare epidemiologische definitie van klinisch relevant astma voorgesteld: piepen in de laatste twaalf maanden in combinatie met bronchiale hyperreactiviteit<sup>17</sup>. In de praktijk is het meten van de bronchiale hyperreactiviteit\* in grote groepen kinderen echter tijdrovend en dus kostbaar. Om deze reden wordt astma bij jonge kinderen veelal alleen anamnestic gedefinieerd, op basis van symptomen (lichamelijke klachten) of doktersdiagnose. Ook epidemiologisch populatieonderzoek onder volwassenen is dikwijls alleen gebaseerd op anamnestic gegevens uit interviews of vragenlijsten.

---

### 2.1.2 *Uitingsvormen*

Ten behoeve van etiologisch onderzoek, prognose en preventie, worden vijf klinische uitingsvormen van astma onderscheiden, die waarschijnlijk samenhangen met diverse genotypes<sup>19,20</sup>. Drie van deze vormen betreffen kinderen<sup>19</sup>:

- voorbijgaand piepen bij zuigelingen
- niet-allergisch piepen bij peuters en kleuters
- allergisch piepen, dat veelal op kleuterleeftijd ontstaat.

Twee van de vijf types astma ontstaan veelal pas op volwassen leeftijd:

- (beroeps)astma door blootstelling aan toxische stoffen
- niet-allergisch astma, in het bijzonder bij postmenopauzale vrouwen, bijvoorbeeld door oestrogeenbehandeling<sup>20</sup>.

Vanwege de impact van mogelijke preventieve maatregelen krijgt astma bij kinderen in dit advies extra aandacht.

---

### 2.1.3 *Diagnostische criteria*

Volgens de standaard van het Nederlands Huisartsgenootschap (NHG) bestaan de symptomen van astma bij kinderen tot vier jaar uit terugkerend hoesten, piepen of ‘vol zitten’<sup>21</sup>. Vanaf de leeftijd van vier jaar staat behalve piepen ook kortade-

---

\* bronchiale hyperreactiviteit of luchtwegovergevoeligheid (epidemiologische definitie): daling van het geforceerd expiratoir volume in één seconde (FEV1) van minimaal 15 of 20 procent na provocatie met een hypertone zoutoplossing respectievelijk methacholine of histamine<sup>18</sup>

---

migheid op de voorgrond. De NHG-standaard voor diagnostiek van astma bij volwassenen spreekt van astma bij patiënten met periodiek optreden van kortademigheid of piepen op de borst, al dan niet met (productief) hoesten, bij wie een gunstig effect van bronchusverwijders is aangetoond<sup>22</sup>.

Mede vanwege het episodische karakter is de diagnose astma anamnestic niet altijd eenvoudig te stellen<sup>23</sup>. Bij kinderen kan de differentiële diagnose met bijvoorbeeld een acute virale bronchitis of bronchiolitis moeilijk zijn. Het is juist de combinatie van lichamelijke klachten én een belaste voorgeschiedenis of familieanamnese mét lichamenlijk onderzoek, die een hogere diagnostische zekerheid kunnen geven.

Astma gaat op de kinderleeftijd vaak gepaard met een allergie voor stoffen die worden ingeademd (inhalatieallergenen), door de staatssecretaris ‘luchtwegallergie’ genoemd. Daarom kan aanvullend allergologisch onderzoek zinvol zijn, bijvoorbeeld naar de aanwezigheid van specifieke antistoffen of immunoglobulinen (IgE) in het serum. De volgende paragraaf gaat hierop in.

---

## **2.2 Allergie, sensibilisatie en atopie**

---

### **2.2.1 Definities**

Voor het definiëren van ‘allergie’ en verwante begrippen volgt de commissie de terminologie zoals voorgesteld door de European Academy of Allergology and Clinical Immunology, die in 2004 met een kleine wijziging\* is geaccepteerd door de World Allergy Organization<sup>14,24,25</sup>.

Allergie is een overgevoeligheidsreactie die wordt geïnitieerd door specifieke immunologische mechanismen<sup>25</sup>. Deze allergische reactie uit zich in een verhoogde aanwezigheid van specifieke immunoglobulinen, veelal van de klasse E (IgE): ook wel een IgE-gemedieerde allergie of een type I allergische reactie genoemd. Een dergelijke allergische reactie berust op een specifieke herkenning van bepaalde allergenen\*\*. Bij herhaalde blootstelling aan het betreffende allergeen neemt de hoeveelheid specifiek IgE toe en kunnen klinisch waarneembare, allergische symptomen ontstaan. Andere soorten allergie worden in dit advies niet besproken.

Van sensibilisatie spreekt de commissie als in het lichaam allergeen-specifieke IgE antistoffen aantoonbaar zijn, los van het feit of iemand nu allergische

---

\* de term ‘atopic eczema dermatitis syndrome’ is in 2004 vervangen door ‘dermatitis and eczema’  
\*\* allergenen: lichaamsvreemde, niet-infectieuze stoffen

---

symptomen vertoont of niet. Dit kan worden vastgesteld met een huidpriktest of met bloedonderzoek.

Atopie omschrijft de commissie als een neiging om IgE-antistoffen te produceren in reactie op blootstelling aan allergenen. Een atopische constitutie is een erfelijke aanleg voor IgE-gemedieerde allergische (ook wel ‘atopische’) aandoeningen, zoals allergisch astma, allergische rhinitis en constitutioneel eczeem. Diverse genen zijn betrokken bij de uitingvorm – het fenotype – van de atopie<sup>26</sup>.

---

### 2.2.2 *Uitingsvormen*

Een allergische reactie kan tot uiting komen in de longen (allergisch astma), in de neus en ogen (allergische rhinitis en conjunctivitis) of in de huid (constitutioneel of atopisch eczeem). Afhankelijk van de erfelijke aanleg, de intensiteit en duur van blootstelling aan allergenen en de mate van sensibilisatie kunnen allergenen symptomen veroorzaken.

---

### 2.2.3 *Diagnostische criteria*

Allergische rhinitis is een IgE-gemedieerde overgevoeligheidsreactie van de neusslijmvliezen, die in de betreffende standaard van het Nederlands Huisarts-genootschap (NHG) wordt omschreven als een meer dan vier weken durende of geregeld terugkerende aandoening met een verstopte neus, een loopneus, niezen of jeuk in de neus, in reactie op blootstelling aan inhalatieallergenen<sup>27,28</sup>. Veelal wordt onderscheid gemaakt tussen een seizoensgebonden allergische rhinitis of ‘hooikoorts’, door pollen van bomen of grassen en een niet-seizoensgebonden allergische rhinitis, door allergenen van huisstofmijt of huisdieren.

Constitutioneel eczeem is een jeukende huidaandoening met erytheem, papels, blaasjes, korstjes, schilfers of lichenificatie en ten minste drie van de volgende kenmerken<sup>29</sup>:

- typische lokalisatie afhankelijk van de leeftijd:
  - bij kinderen jonger dan twee jaar: gelaat, behaarde hoofd, strekzijden extremiteiten en romp
  - bij kinderen ouder dan twee jaar en volwassenen: buigzijden extremiteiten
- aanvang op kinderleeftijd
- chronisch recidiverend beloop
- persoonlijke of familie-anamnese met atopisch syndroom (astma, allergische rhinitis of conjunctivitis, constitutioneel eczeem).

---

## 2.3 Preventie

Bij de vraag van de staatssecretaris welke maatregelen het meest effectief zijn ter preventie van astma en allergie, is het van belang onderscheid te maken tussen primaire, secundaire en tertiaire preventie. Primaire preventie betekent dat nieuwe gevallen van een ziekte – in de ruime zin des woords – echt worden voorkomen en dus niet optreden, omdat de oorzaak of oorzaken van die ziekte weggenomen is of zijn<sup>30</sup>. De commissie vat dit in dit advies op als het voorkómen van de eerste kenmerken van astma of allergie. Secundaire preventie is het opsporen en behandelen van een ziekte voordat de ‘patiënt’ zich daarvan bewust is<sup>30</sup>. Bij astma of allergie betreft dit bijvoorbeeld het testen op bronchiale hyperreactiviteit of op sensibilisatie, nog voordat iemand astmatische of allergische klachten heeft. Tertiaire preventie is het voorkomen van verergering van reeds opgetreden ziekten<sup>30</sup>. Voor astma- en allergiepatiënten gaat het dan om het beperken van de ziekteverschijnselen, onder meer door het vermijden van contact met prikkels en allergenen die aanvallen uitlokken. In dit advies gaat de commissie vooral in op de effectiviteit van primair en tertiair preventieve maatregelen om respectievelijk de eerste kenmerken en een verdere verergering van astma en allergie te voorkomen. In hoofdstuk 4 gaat de commissie kort in op het vroegtijdig opsporen van kenmerken van astma of allergie (secundaire preventie).



---

## Astma en allergie in Nederland

---

De eerste vraag van de staatssecretaris luidde:

Kan de Gezondheidsraad een oordeel geven over de validiteit en de betekenis van de beschikbare prevalentiecijfers van astma en andere luchtwegallergische aandoeningen in Nederland en van de veranderingen die daarin de laatste decennia zijn opgetreden en aangeven of deze gegevens zodanig systematisch zijn verzameld dat gesproken kan worden van een daadwerkelijke toename in de tijd?

Voor de beantwoording van deze vraag heeft de commissie zich vooral gebaseerd op twee RIVM-rapporten uit 2000 en 2002 over de morbiditeit van astma<sup>18,31</sup>. Op onderdelen zijn deze gegevens geactualiseerd, en aangevuld met gegevens over allergische rhinitis en constitutioneel eczeem.

Voor een beschrijving van het voorkomen van astma en allergie in Nederland zijn twee soorten gegevens beschikbaar: uit specifieke epidemiologische onderzoeken en uit bestaande ziekteregistraties<sup>18</sup>. Van de laatste bevatten de huisartsenregistraties de meeste informatie over het optreden van astma en allergie. Ziekenhuis- of sterftegegevens zijn voor dat doel minder geschikt, omdat astma en allergie maar in beperkte mate leiden tot ziekenhuisopname of sterfte. Wel zijn deze bruikbaar voor informatie over de ernst van astma en allergie.

Dit hoofdstuk begint met een beschouwing over de betrouwbaarheid van de in Nederland beschikbare gegevens. Vervolgens komt aan de orde hoe vaak astma en allergie in Nederland voorkomen. Daarbij zal de commissie zoveel

---

mogelijk onderscheid maken naar het voorkomen van overgevoeligheid, klachten en aandoeningen. Tot slot bespreekt de commissie of de prevalentie van astma en allergie in Nederland in de afgelopen decennia is veranderd.

---

### **3.1 Betrouwbaarheid van de Nederlandse gegevens**

De betrouwbaarheid van incidentie- en prevalentiegegevens\* wordt bepaald door de validiteit van de diagnose en door de volledigheid en generaliseerbaarheid van de geregistreerde gegevens<sup>18</sup>. Epidemiologisch populatieonderzoek en huisartsenregistraties verschillen hierin van elkaar, waarbij elk zijn sterke en zwakke kanten heeft.

---

#### **3.1.1 Epidemiologisch populatieonderzoek**

In hoofdstuk 2 is al aangestipt dat in epidemiologisch onderzoek naar de frequentie van deze aandoeningen, waarin steekproeven van de algemene bevolking op gestandaardiseerde wijze worden onderzocht, geen klinische diagnose astma of allergie wordt gesteld<sup>18</sup>. In de praktijk wordt in grootschalig populatieonderzoek daarom vaak de prevalentie van verschillende zelfgerapporteerde, specifieke astmasymptomen als uitkomstmaat gebruikt, zoals aanvallen van piepen, benauwdheid of kortademigheid.

##### **Validiteit van de diagnose**

In vergelijkend epidemiologisch populatieonderzoek worden idealiter uniforme definities van astma of allergie gehanteerd. Alleen door dezelfde terminologie, dezelfde vragenlijsten met eenduidige symptoombeschrijvingen en door dezelfde objectieve kenmerken te hanteren, zijn de resultaten van diverse onderzoeken of populaties goed met elkaar te vergelijken. Voorbeelden van objectieve kenmerken van astma of allergie zijn: longfunctiestoornissen, bronchiale hyperreactiviteit of positieve huidtesten.

##### **Volledigheid**

Bij epidemiologisch populatieonderzoek kan vertekening van de prevalentie optreden door een selectieve deelname aan het onderzoek (selectiebias). Anderzijds speelt onder- of overregistratie door verschillen in hulpzoekgedrag een minder grote rol dan bij huisartsenregistraties.

---

\* - incidentie: frequentie (veelal per 1000) van nieuwe ziektegevallen in een bepaalde periode  
- prevalentie: frequentie (veelal per 1000) van bestaande ziektegevallen in een bepaalde periode

---

### Generaliseerbaarheid

De epidemiologische onderzoeken zijn veelal in een bepaalde regio van Nederland uitgevoerd en daardoor zijn de resultaten daarvan niet zonder meer te generaliseren naar de gehele Nederlandse bevolking. Wel generaliseerbaar was het dwarsdoorsnede-onderzoek dat in 1992 plaatsvond op 135 basisscholen in 15 regio's, omdat dit een landelijk representatieve steekproef betrof<sup>32</sup>. Daarin werden geen omvangrijke geografische verschillen gevonden in de prevalentie van astmasymptomen. Recenter onderzoek onder de hele Nederlandse bevolking is niet beschikbaar.

---

### 3.1.2 Huisartsenregistraties

#### Validiteit van de diagnose

In principe werken alle huisartsenregistraties met internationaal gestandaardiseerde diagnostische criteria (ICPC<sup>\*</sup>). Wel is de huisartsdiagnose in eerste instantie een werkdiagnose, die niet altijd wordt geobjectiveerd door nader onderzoek en die in het medisch dossier niet altijd wordt gecorrigeerd als dat nodig zou zijn geweest. Zo wordt de diagnose 'astma' niet altijd geobjectiveerd door longfunctieonderzoek of gecorrigeerd na een niet-effectieve proefbehandeling. Dit laatste kan leiden tot overdiagnose van astma. Aan de andere kant kunnen ook bepaalde kenmerken van astma – zoals hoesten, kortademigheid, acute bronchitis, bovenste of onderste luchtwegklachten – onder hun eigen ICPC-code worden gecodeerd. Door deze klachten vast te leggen als de contactreden, zonder de diagnose astma te stellen, kan ook onderdiagnostiek van astma optreden.

#### Volledigheid

Verschillen in diagnostiek tussen huisartsen kunnen leiden tot verschillen in de mate van over- en onderregistratie van het aantal astma- of allergiepatiënten<sup>18</sup>. Ook door verschillen in de mate van huisartsbezoek tussen patiënten kan er over- of onderregistratie optreden<sup>33</sup>. Omdat niet iedereen met astmasymptomen naar de huisarts gaat, vormen de geregistreerde gegevens in het algemeen een onderschatting van het werkelijk aantal personen met astma<sup>34,35</sup>. Ook allergische rhinitis wordt vaak ondergediagnosticeerd<sup>36</sup>.

#### Generaliseerbaarheid

De Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk werd in een representatieve steekproef van huisartsenpraktijken uitgevoerd<sup>37</sup>. Andere

---

\* ICPC: International Classification of Primary Care (WHO).

huisartsenregistraties, waaronder de langst lopende Continue Morbiditeitsregistratie (CMR) van academische huisartsenpraktijken in Nijmegen, zijn in specifieke regio's uitgevoerd. Gezien de bevinding uit epidemiologisch onderzoek dat er geen omvangrijke geografische verschillen zijn in de prevalentie van astmasymptomen, valt te verwachten dat een schatting op basis van de huisartsenregistraties in Nederland een redelijk beeld zal geven van de werkelijke prevalentie van gediagnosticeerd astma.

Al met al zijn huisartsenregistraties vooral waardevol voor het volgen van veranderingen in de tijd, temeer omdat er in Nederland te weinig epidemiologische onderzoeken zijn herhaald om daarover uitspraken te kunnen doen<sup>1</sup>.

---

## **3.2 Prevalentie- en incidentiecijfers**

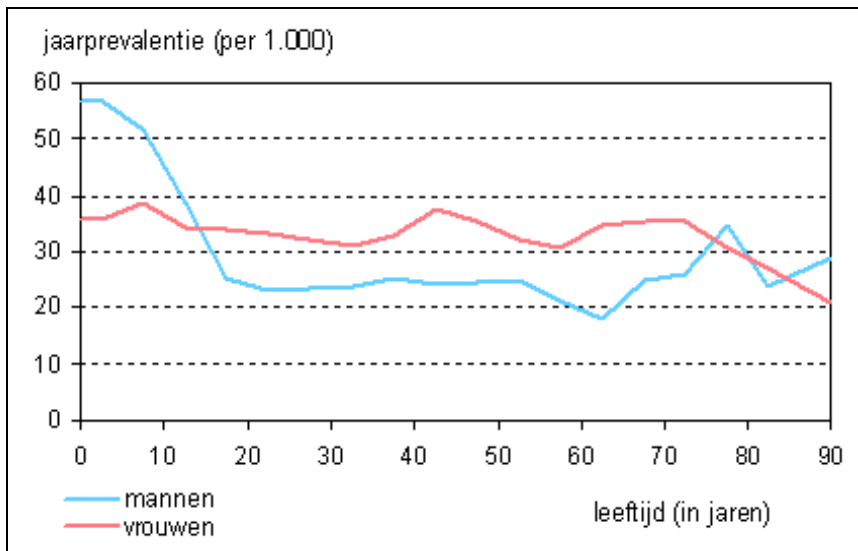
In diverse publicaties is in de afgelopen decennia gemeld dat astma en allergie vooral bij kinderen in westerse landen veel voorkomen<sup>38-40</sup>. In Oost- en Zuidoost-Europa kwamen deze aandoeningen veel minder vaak voor<sup>41</sup>. Internationaal gezien bezet Nederland een middenpositie waar het de prevalentie van deze aandoeningen betreft<sup>38</sup>. In deze paragraaf wordt nader ingegaan op de Nederlandse gegevens over astma en allergie.

---

### **3.2.1 Astma**

Op basis van vijf huisartsenregistraties werd het aantal personen met astma in Nederland in 2003 geschat op 519 800: 29,5 per 1 000 mannen en 34,5 per 1 000 vrouwen<sup>42</sup>. Op jonge leeftijd komt astma vaker voor bij jongens dan bij meisjes, maar daarna hebben meer vrouwen dan mannen astma (zie figuur 1).

Het aantal nieuwe patiënten met astma werd in 2003 geschat op 117 300 personen: 6,5 per 1.000 mannen en 7,9 per 1.000 vrouwen<sup>42</sup>. De verhouding tussen incidentie en prevalentie (één op vier tot vijf) illustreert dat astma niet altijd levenslang aanwezig is. Ook de lage ratio tussen prevalentie van astma onder volwassenen en die onder kinderen illustreert dat een deel van de kinderen op latere leeftijd geen astmaklachten meer ondervindt. Dit wordt bevestigd in onderzoek naar het beloop en de prognose van astma bij kinderen, waaruit blijkt dat bijna de helft van de kinderen later geen klachten meer van astma ondervindt<sup>43</sup>. Evenwel blijft nog ruim de helft van hen tot op volwassen leeftijd klachten houden.



Figuur 1 Jaarprevalentie van astma naar leeftijd en geslacht in 2003 op basis van vijf huisartsenregistraties<sup>42</sup>.

### Astma bij kinderen

Huisartsenregistraties wijzen uit dat de prevalentie van astma het hoogst is in de leeftijdsgroep van vijf tot en met negen jaar: in het jaar 2003 kwamen 61 van de 1.000 jongens van 5-9 jaar en 40 van de 1.000 meisjes van 5-9 jaar bij de huisarts vanwege astma<sup>42</sup>. Op grond van diverse generaliseerbare onderzoeken kan worden geconcludeerd dat ongeveer vier tot zeven procent van de basisschoolkinderen astma heeft (tabel 1)<sup>37,44,45</sup>. Daarmee is astma op dit moment de meest voorkomende chronische ziekte onder kinderen in Nederland.

### Astma bij volwassenen

De belangrijkste epidemiologische onderzoeken naar astma bij volwassenen in de algemene bevolking zijn het Europees Luchtweg Onderzoek Nederland (ELON) in 1992 en 2002 en het project Monitoring van Risicofactoren en Gezondheid in Nederland (MORGEN) midden jaren negentig. In de jaren negentig was onder alle onderzochte volwassenen de prevalentie van astmasymptomen, zoals kortademigheid en piepen op de borst, 14 tot 18 procent en de prevalentie van 'ooit astma gehad' 3 tot 5 procent<sup>31</sup>.

Tabel 1 Prevalenties van astma bij kinderen in verschillende soorten onderzoek<sup>46</sup>.

	onderzoek	aantal deelnemers	leeftijd	onderzoeksperiode	prevalentie (%)
Huisartscontact vanwege astma <sup>a</sup>	Huisartsregistratie	25 762	0- 4	2000-2002	5,4
		24 539	5- 9		4,3
		24 093	10-14		3,3
Gerapporteerde astmadiagnose <sup>b</sup>	PIAMA	3 170	0- 1	1997-1998	5,7
		3 170	1- 2	1998-1999	4,4
		3 170	2- 3	1999-2000	4,1
		3 170	3- 4	2000-2001	4,1
		3 170	4- 5	2001-2002	3,9
Piepen en luchtweg-overgevoeligheid <sup>c</sup>	ISAAC-II	1 098	7-12	1997-1998	7,2

<sup>a</sup> Aantal personen met één of meer huisartscontacten vanwege astma (gedefinieerd door de huisarts) in één jaar, als percentage van de gehele praktijkpopulatie.

<sup>b</sup> 'Ja' op beide vragen 'Is bij uw kind ooit door een arts astma vastgesteld?' en 'heeft uw kind in de afgelopen twaalf maanden astma gehad?' bij kinderen die zijn gevolgd vanaf de geboorte t/m vijf jaar (3170 kinderen met complete gegevens).

<sup>c</sup> Piepen op de borst in de afgelopen twaalf maanden (gerapporteerd) en luchtwegovergevoeligheid (gemeten)<sup>45</sup>.

Bronnen: de Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk, het PIAMA-onderzoek<sup>\*</sup> en het Nederlandse deel van het ISAAC II onderzoek<sup>\*\*</sup>.

### Ziektelast

Jaarlijks overlijden er in Nederland enkele tientallen mensen aan astma: gemiddeld bijna 40 mannen en 50 vrouwen<sup>47</sup>. Door de betrekkelijk jonge leeftijd waarop deze patiënten sterven, betekent dit vele verloren levensjaren per overledene. In totaal gaat het jaarlijks om gemiddeld circa 950 verloren levensjaren voor mannen en 800 voor vrouwen. Daarnaast treedt jaarlijks een verlies in de kwaliteit van leven op van 30.000 tot 100.000 'ziektejaarequivalenten' of *Disability Adjusted Life Years (DALY's<sup>\*\*\*</sup>)*. Op basis van deze ziektelast vindt de commissie het relevant dat astma prioriteit krijgt in het preventiebeleid van het ministerie van VWS.

#### 3.2.2 Luchtwegovergevoeligheid

Sommige mensen reageren 'overgevoelig' op blootstelling aan scherp omschreven prikkels: zij vertonen dan objectief reproduceerbare symptomen en ver-

\* PIAMA: Preventie en Incidentie van Astma en Mijt Allergie.

\*\* ISAAC: International Study of Asthma and Allergy in Children.

\*\*\* In een DALY berekening wordt het aantal mensen dat een bepaalde aandoening heeft vermenigvuldigd met de tijd dat ze de aandoening hebben (of de levensduurverkorting) en de ernst van de aandoening (variërend van 0 voor perfecte gezondheid tot 1 voor sterfte; de weegfactor voor ernstig astma is 0.36)<sup>48</sup>.

schijnselen in een dosis die wordt getolereerd door normale personen<sup>24</sup>. Een maat voor overgevoeligheid van de luchtwegen is de bronchiale hyperreactiviteit. Uit het ELON-onderzoek in 1992 bleek dat oudere volwassenen (45-70 jaar) statistisch aantoonbaar vaker overgevoelige luchtwegen hadden dan jongere (20-45 jaar): 23 versus 17 procent<sup>49</sup>. In de herhaling van het ELON-onderzoek in 2002 had 22 procent van de leeftijdsgroep van 20-45 jaar bronchiale hyperreactiviteit. Ouderen zijn toen niet onderzocht.

---

### 3.2.3 *Sensibilisatie tegen inhalatieallergenen*

In het ELON-onderzoek was in 1992 bij 32 procent van de 2496 onderzochte volwassenen in het serum specifiek IgE aantoonbaar tegen één of meerdere van de vijf gemeten inhalatieallergenen<sup>50</sup>. Bij de groep van 20-30 jaar was dit 46 procent. Van degenen uit deze laatste groep die een specifieke allergietest ondergingen (n=427), had ongeveer een derde een verhoogd IgE voor huisstofmijt. In de groep van 60-70 jaar (n=515) was dit minder dan 15 procent. Sindsdien is dergelijk onderzoek in Nederland niet meer verricht.

---

### 3.2.4 *Allergische rhinitis*

In het Nederlandse deel van het ISAAC II onderzoek\* onder basisschoolkinderen van 7-12 jaar werd in 1997/1998 een prevalentie van 23,1 procent voor 'neusklachten ooit' en 18,5 procent voor 'neusklachten laatste jaar' gerapporteerd<sup>51</sup>. In dit onderzoek werden de vragen naar de aanwezigheid van deze klachten aan de ouders gesteld.

In het ELON-onderzoek onder volwassenen rapporteerde in 1992 28 procent van de 20- tot 25-jarigen en 18 procent van de 65- tot 70-jarigen 'neusallergie'<sup>49</sup>. Het ging hier om beantwoording van de vraag: 'heeft u enige vorm van neusallergie, inclusief hooikoorts (nee/ja)'? In 2002 rapporteerde 33 procent van de deelnemers (van 20 tot 45 jaar) deze klacht.

De Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk toonde in 2001 een incidentie van 'hooikoorts/allergische rhinitis' van 8,8 nieuwe ziektegevallen per 1000 per jaar en een jaarprevalentie van 27,8 per 1000: 25,0 voor mannen en 30,7 voor vrouwen<sup>37</sup>. Voor kinderen onder de 18 jaar werd een incidentie van 9,9 gerapporteerd.

---

\* ISAAC: International Study of Asthma and Allergy in Children.

---

De Continue Morbiditeitsregistratie (CMR) in Nijmegen liet in 2001 een jaarlijkse incidentie van seizoensgebonden allergische rhinitis\* ('hooikoorts') zien van vier nieuwe gevallen per 1000 mannen en negen per 1000 vrouwen<sup>52</sup>. Informatie over niet-seizoensgebonden allergische rhinitis wordt in deze registratie niet separaat geregistreerd.

### Ziektelast

Alhoewel allergische rhinitis geen ernstige morbiditeit of mortaliteit heeft, beïnvloedt deze aandoening wel de kwaliteit van leven. Uit buitenlands onderzoek is bekend dat allergische rhinitis effect heeft op het fysieke, sociale en emotionele functioneren<sup>53</sup>. Allergische rhinitis heeft bijvoorbeeld een negatief effect op het leervermogen van kinderen en op de kwaliteit van leven van volwassenen<sup>54,55</sup>. Daarmee kan deze conditie ook van invloed zijn op schoolprestaties en arbeidsproductiviteit<sup>56</sup>.

### Associatie tussen astma en allergische rhinitis

Allergische rhinitis is een sterke, onafhankelijke risicofactor voor de ontwikkeling van astma<sup>57-59</sup>. Andersom heeft tachtig tot negentig procent van de astmapatiënten tevens allergische rhinitis<sup>60,61</sup>. Allergische rhinitis bij kinderen met astma is geassocieerd met hogere kosten voor geneesmiddelengebruik, meer huisartsbezoek en meer en langere ziekenhuisopnames voor astma<sup>62,63</sup>. De in 2005 geïntroduceerde internationale ARIA-classificatie\*\*, die ook is opgenomen in de herziene NHG-standaard over rhinitis, benadrukt de associatie tussen astma en rhinitis<sup>64</sup>. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen intermitterende en persisterende rhinitis. Vooral patiënten met persisterende rhinitis dienen onderzocht te worden op de aanwezigheid van astma.

---

### 3.2.5 Constitutioneel eczeem

In epidemiologisch onderzoek met vragenlijsten is de diagnose 'constitutioneel eczeem' moeilijk te stellen, omdat een hard diagnostisch criterium ontbreekt (zie 2.2.3). De volgende prevalentiecijfers bij kinderen respectievelijk volwassenen zijn daarom slechts een indicatie voor de prevalentie van huidallergie of huiduitslag.

---

\* In de CMR is geen aparte code voor de hele groep van allergische rhinitis: de niet-seizoensgebonden allergische rhinitis heeft namelijk dezelfde code als de hyperreactieve (niet-allergische) rhinitis.  
\*\* ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma.

---

In het Nederlandse deel van het ISAAC II onderzoek\* in 1997/1998 onder basisschoolkinderen van 7-12 jaar werd een prevalentie gerapporteerd van 17,7 procent voor ‘huiduitslag ooit’ en 13,1 procent voor ‘huiduitslag laatste jaar’<sup>51</sup>.

In het ELON-onderzoek onder volwassenen rapporteerde in 1992 36 procent van de 20- tot 45-jarigen en 30 procent van de 45- tot 70-jarigen ‘huidallergie/ eczeem’<sup>49</sup>. Het ging hier om beantwoording van de vraag: ‘heeft u ooit eczeem of een vorm van huidallergie gehad (nee/ja)’? Vrouwen rapporteerden statistisch aantoonbaar vaker ‘huidallergie/eczeem’ dan mannen. Recentere gegevens zijn niet gerapporteerd.

De jaarprevalentie- en incidentiecijfers voor constitutioneel eczeem, zoals door het RIVM berekend op basis van het Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg (LINH) ten behoeve van het Nationale Kompas Volksgezondheid, zijn weergegeven in tabel 2<sup>65</sup>. De jaarprevalentie over 2003 was 15 tot 17 per 1000 (één tot twee procent).

Tabel 2 Jaarprevalentie (per 1 000 en absoluut) en -incidentie (per 1 000 en absoluut) van constitutioneel eczeem (patiënten) in de huisartsenpraktijk over 2003; voor leeftijd gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 2003<sup>65</sup>.

Kompasschatting over 2003	jaarprevalentie mannen	jjaarprevalentie vrouwen	incidentie mannen	incidentie vrouwen
per 1000	15,21	16,82	5,53	6,25
absoluut	122 164	137 861	44 396	51 249

Bron huisartsenregistratie: de gemiddelde schatting voor de incidentie in 2003 is gebaseerd op het Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg (LINH) van het NIVEL\*\*.

### Ziektelast

Het berekende verlies in de kwaliteit van leven voor constitutioneel eczeem betreft 10 000 tot 30 000 ziektejaarequivalenten (of *Disability Adjusted Life Years*, DALY's) in de Nederlandse bevolking<sup>47</sup>.

### Associatie tussen astma, rhinitis en eczeem

Er is weinig recente literatuur over het optreden van constitutioneel eczeem, astma en rhinitis bij dezelfde personen. Uit buitenlands onderzoek blijkt dat ongeveer een derde van de patiënten met constitutioneel eczeem eveneens astma heeft<sup>66,67</sup>.

---

\* ISAAC: International Study of Asthma and Allergy in Children.

\*\* NIVEL: Nederlands Instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg.

---

Tabel 3 Jaarprevalenties piepen en allergische neus- en huidklachten (in procent) bij 12-14-jarigen in Nederland in 2003.

	Mannen	Vrouwen
Piepen	11,0	13,5
Rhinitis	24,5	31,9
Jeukende huiduitslag	10,1	16,8

Bron: Vragenlijstonderzoek, op basis van het ISAAC-protocol<sup>69</sup>.

In Nederlands onderzoek ligt het percentage rhinitis bij patiënten met eczeem zelfs boven de 80 procent<sup>60</sup>. Ruim viervijfde van de kinderen met constitutioneel eczeem ontwikkelt later in de jeugd allergische rhinitis of astma<sup>68</sup>. Op basis van gegevens uit een Nederlands vragenlijstonderzoek in 2003 onder 12- tot 14-jarigen zijn in tabel 3 de jaarprevalenties van piepen en allergische neus- en huidklachten samengevat<sup>69</sup>.

Op basis van gegevens uit de Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk zijn in tabel 4 de jaarprevalenties van astma en (andere) allergische aandoeningen samengevat<sup>37</sup>.

Tabel 4 Jaarprevalenties astma en allergie (per 1000) in Nederland in 2000/2001.

	Mannen	Vrouwen
Astma (alle leeftijden)	24,7	27,5
Astma bij jonge kinderen (1-4)	66,4	43,5
Allergische rhinitis	25,0	30,7
Constitutioneel eczeem	14,4	17,1

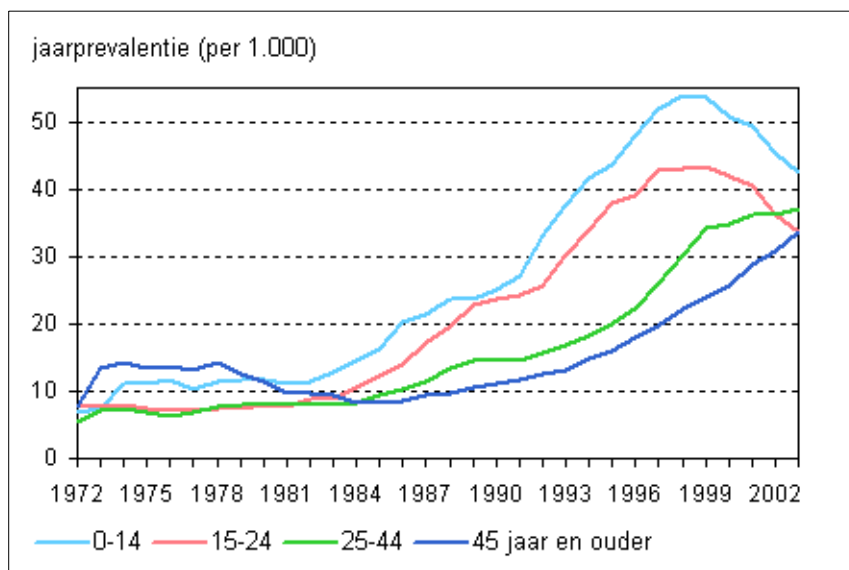
Bron: Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk.

### 3.3 Veranderingen in de tijd

#### 3.3.1 Astma

Uit een meta-analyse van gerapporteerde Nederlandse epidemiologische onderzoeken werd bij basisschoolkinderen in de periode 1985-1995 een stijging gerapporteerd van de prevalentie van diverse astmasymptomen<sup>3</sup>. Een statistische heranalyse van dezelfde gegevens liet alleen een stijging zien van de prevalentie van ‘recente kortademigheid’ en de ‘doktersdiagnose astma’<sup>31</sup>.

Uit de herhaling van het ELON-onderzoek in 2002 bleek dat de prevalentie van astmasymptomen bij volwassenen tot 45 jaar in Groningen sinds 1992 statistisch aantoonbaar was toegenomen: van 17 tot 24 procent<sup>70</sup>. Volwassenen van 45 jaar en ouder zijn in het laatste onderzoek niet benaderd.



Figuur 2 Jaarprevalentie (per 1000 mannen en vrouwen) van de huisartsdiagnose astma in de periode van 1971-2003 (driejarig voortschrijdend gemiddelde); naar leeftijd gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 1990 (Bron: CMR Nijmegen)<sup>2,77</sup>.

Gezien de lagere respons in 2002, die hoger was onder personen met astmasymptomen, kan niet worden uitgesloten dat de prevalentie in deze periode is gestabiliseerd. In ander herhaald vragenlijstonderzoek, zowel in Nederland (Limburg) als daarbuiten, wordt sinds 2000 een stabilisering in de prevalentie van astmasymptomen bij kinderen beschreven<sup>71-76</sup>.

De langlopende huisartsenregistratie (Continue Morbiditeitsregistratie, CMR) in Nijmegen rapporteerde dat het aantal mensen met astma dat de huisarts bezocht van 1971 tot 1983 vrijwel constant was, maar sindsdien zeer sterk is gestegen, vooral onder kinderen. Was de prevalentie in 1983 nog 5 per 1 000 personen, in 1999 was deze meer dan 25 per 1 000 personen<sup>31</sup>. Daarmee is astma in Nederland één van de aandoeningen waarvan de geregistreerde prevalentie in de periode 1990-2000 het sterkste is gestegen<sup>47</sup>. De meest recente, leeftijdspecifieke cijfers (zie figuur 2) suggereren dat sindsdien geen verdere toename en mogelijk zelfs een afname is opgetreden van het aantal mensen dat hun huisarts bezocht voor astma<sup>1,2,77</sup>. Omdat deze cijfers gebaseerd zijn op het driejarig voortschrijdend gemiddelde, zijn geen actuelere gegevens beschikbaar.

De daling van het aantal nieuwe gevallen van astma in de Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk (van 18,8 per 1 000 persoonsjaren in 1987 naar 13,3 in 2001) is daarmee in overeenstemming<sup>37</sup>.

In tegenstelling tot de prevalentie van astma in de algemene bevolking of in de huisartsenpraktijk bleef het gestandaardiseerd aantal ziekenhuisopnamen voor astma sinds de jaren negentig constant, na een daling in de jaren tachtig<sup>77,78</sup>. Ook de sterfte aan astma bleef vrijwel gelijk, na een abrupte daling begin jaren negentig, vooral bij ouderen. Beide zijn mogelijk te verklaren uit een betere medische behandeling van astma<sup>79</sup>.

---

### 3.3.2 *Luchtwegovergevoeligheid*

Uit de vergelijking van het ELON-onderzoek in 2002 met een vergelijkbare steekproef in 1992 bleek de prevalentie van bronchiale hyperreactiviteit niet statistisch aantoonbaar te zijn toegenomen<sup>70</sup>. Gezien de lage respons (20 procent) in 2002, die hoger was onder personen met astmatische symptomen, kan niet worden uitgesloten dat deze prevalentie in de periode 1992-2002 is gedaald.

---

### 3.3.3 *Sensibilisatie tegen inhalatieallergenen*

Engels onderzoek laat op basis van serologische metingen op drie opeenvolgende tijdstippen zien dat eerdere geboortecohorten minder gesensibiliseerd waren dan latere geboortecohorten<sup>80</sup>. Dit duidt erop dat mensen op steeds jongere leeftijd worden gesensibiliseerd. In Nederland bestaat op dit gebied geen herhaald epidemiologisch populatieonderzoek. Daardoor heeft de commissie onvoldoende inzicht bij welke subgroepen van de Nederlandse bevolking welke veranderingen in de tijd optreden in de sensibilisatie, ook in relatie tot veranderingen in astma- of allergieklachten.

---

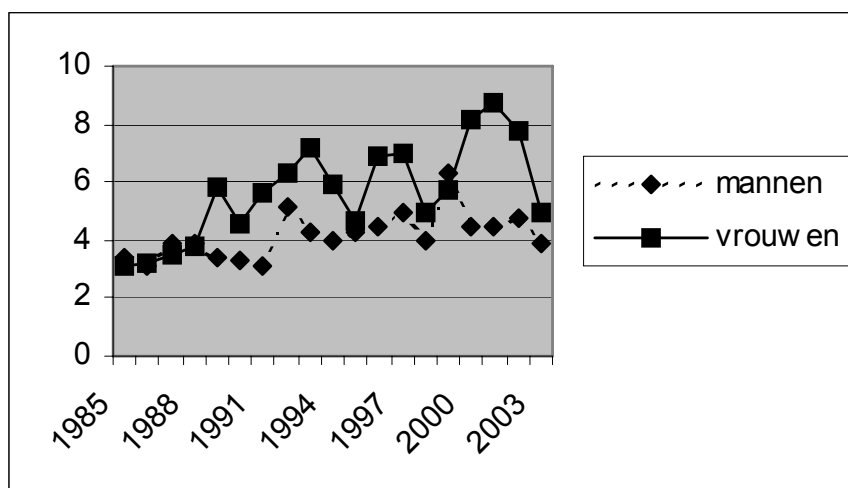
### 3.3.4 *Allergische rhinitis*

Uit de vergelijking van het ELON-onderzoek in 2002 met een vergelijkbare steekproef in 1992 bleek de prevalentie van 'neusallergie' bij volwassenen te zijn toegenomen sinds 1992<sup>70</sup>. Daarbij lijkt er sprake van een cohorteffect\*: de prevalentie van neusallergie neemt toe naarmate het geboortecohort jonger is.

---

\* Cohorteffect: generatie-effect, door historische verschillen tussen opeenvolgende generaties.

---



Figuur 3 Incidentie van de huisartsdiagnose ‘hooikoorts’ in de periode van 1985-2003, gestandaardiseerd naar leeftijd en geslacht conform de Nederlandse populatiegegevens van het CBS over 1994 (Bron: CMR Nijmegen)<sup>81</sup>.

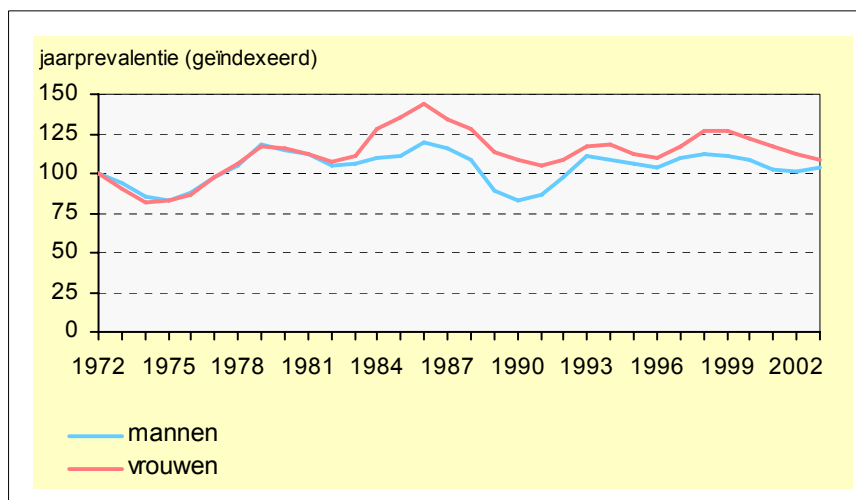
De Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk toonde voor kinderen onder de 18 jaar een toename van de jaarlijkse incidentie van ‘hooikoorts/allergische rhinitis’: van 6,5 per 1000 in 1987 naar 9,9 per 1000 in 2001<sup>37</sup>. In dit onderzoek is geen onderscheid te maken in seizoensgebonden en niet-seizoensgebonden allergische rhinitis. De prevalentiegegevens van beide nationale studies verschillen niet (27,4 per 1000 in 1987; 27,8 per 1000 in 2001), maar zijn moeilijk te vergelijken, omdat ze niet in dezelfde populatie zijn uitgevoerd.

De Continue Morbiditeitsregistratie (CMR) in Nijmegen liet in 1985 een jaarlijkse, voor leeftijd gestandaardiseerde incidentie van de door de huisarts gediagnosticeerde seizoensgebonden allergische rhinitis\* (‘hooikoorts’) zien van drie nieuw gerapporteerde gevallen\*\* per 1000 mannen en vrouwen<sup>52</sup>. In 2001 was de incidentie toegenomen tot vier per 1000 mannen en negen per 1000 vrouwen (zie figuur 3). Sindsdien lijkt de incidentie weer te dalen. In de CMR worden ‘hooikoorts’ (seizoensgebonden allergische rhinitis) en ‘hyperreactieve rhinitis’ (rhinitis door onbekende oorzaak) sinds 1985 gescheiden gecodeerd: voor die tijd vielen beide onder één code.

---

\* In de CMR is geen aparte code voor de hele groep van allergische rhinitis: de niet-seizoensgebonden allergische rhinitis heeft namelijk dezelfde code als de hyperreactieve (niet-allergische) rhinitis.  
 \*\* nooit eerder aan de huisarts gerapporteerd

---



Figuur 4 Prevalentie van constitutioneel eczeem (per 1.000) in de periode 1971-2003 (driejarig voortschrijdend gemiddelde); voor leeftijd gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 1990 en geïndexeerd (1972 is 100) (Bron: CMR-Nijmegen)<sup>65</sup>.

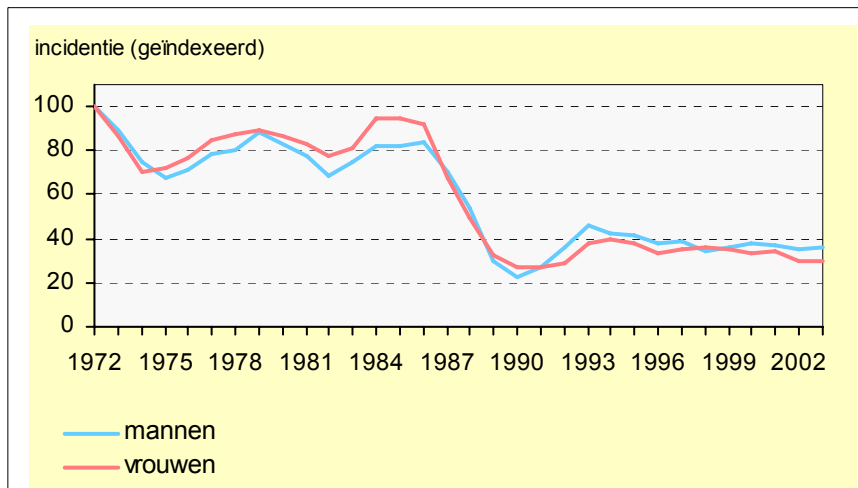
Samengevat blijkt uit herhaald epidemiologisch onderzoek in Groningen dat de prevalentie van allergische rhinitis in de periode 1992 tot 2002 is toegenomen. Huisartsengegevens over de periode 1985-2001 laten ook een toename zien in de incidentie van (seizoensgebonden) allergische rhinitis. Sindsdien lijkt deze incidentie weer te dalen.

### 3.3.5 Constitutioneel eczeem

De veranderingen in de prevalentie en incidentie van constitutioneel eczeem zijn sinds 1971 te volgen in de Continue Morbiditeitsregistratie (CMR) van academische huisartsenpraktijken in Nijmegen.

De prevalentie van constitutioneel eczeem is tot midden jaren tachtig gestegen, voor vrouwen sterker dan voor mannen (zie figuur 4)<sup>65, 82</sup>.

De jaarincidentie was voor zowel mannen als vrouwen in de periode 1971-1986 vrijwel constant en daalde daarna tot 1990<sup>65, 82</sup>. Sindsdien is de incidentie tot 2003 vrijwel gelijk gebleven (zie figuur 5).



Figuur 5 Incidentie van constitutioneel eczeem in de periode 1971-2003 (driejarig voortschrijdend gemiddelde); voor leeftijd gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 1990 en geïndexeerd (1972 is 100) (Bron: CMR-Nijmegen)<sup>65</sup>.

### 3.4 Verklaringen voor veranderingen in de prevalentie

Bij de beantwoording van het tweede deel van de adviesvraag – in hoeverre er gesproken kan worden van daadwerkelijke veranderingen in de prevalentie van astma en allergie – ond erscheidt de commissie twee typen verklaringen. Het kan gaan om ‘artefacten’ door veranderingen in diagnostiek of door veranderingen in gedrag of bewustzijn van bevolking en artsen. Het kan ook gaan om werkelijke veranderingen, bijvoorbeeld een veranderde gevoeligheid voor allergenen of een veranderde blootstelling aan omgevingsfactoren. In deze paragraaf komen vooral de mogelijke artefacten aan de orde voor achtereenvolgens de aanvankelijke toename en recente afvlakking in de prevalentie van astma en allergie. De rol van omgevingsfactoren bespreekt de commissie in hoofdstuk 5.

#### 3.4.1 Toename tot eind jaren negentig

Paragraaf 3.3 geeft aan dat in Nederland in de laatste decennia van de twintigste eeuw een toename is gerapporteerd van het optreden van astma, allergische rhinitis en constitutioneel eczeem. In het navolgende bespreekt de commissie de mogelijke verklaringen voor deze toename.

## Veranderingen in diagnostiek

Een deel van de stijging in de gerapporteerde prevalentie van astma is vrijwel zeker toe te schrijven aan veranderingen in de diagnostiek<sup>2</sup>. Diagnostische mogelijkheden werden beter, diagnostische richtlijnen werden aangescherpt, het taboe rond de diagnose astma leek wat te verdwijnen en er was meer aandacht voor de ziekte als zodanig. Het ligt voor de hand dat hierdoor bij meer mensen die astma hebben, ook daadwerkelijk de diagnose werd gesteld. Uit het DIMCA-project\* bleek bijvoorbeeld dat de prevalentie van aan de huisarts gepresenteerde luchtwegklachten meer toenam dan de prevalentie van de feitelijke luchtwegklachten zoals gemeten in herhaald epidemiologisch (dwarsdoorsnede) onderzoek in dezelfde populatie<sup>83</sup>. Eén van de redenen kan zijn dat huisartsen en patiënten in de regio waarin het onderzoek plaatsvond (rond Nijmegen) juist door het onderzoek meer alert waren op de diagnose astma. Een epidemiologisch vragenlijst-onderzoek in Nederland en Duitsland toont aan dat huisartsen in Nederland dezelfde symptomen eerder als astma duiden en behandelen dan artsen in Duitsland<sup>84</sup>. In Nederland heeft het in onbruik raken van de term 'CARA\*\*', begin jaren negentig mogelijk ook bijgedragen aan de stijging in de geregistreerde astmaprevalentie<sup>79</sup>. De stijging in ziekenhuisopnames voor astma bij kinderen ging namelijk gepaard met een duidelijke daling in die voor COPD\*\*\*.

Ook de beschreven toename in de incidentie van allergische rhinitis in de Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk is mogelijk deels te verklaren uit veranderingen in de registratie. De codering voor allergische rhinitis\*\*\*\* was sinds 1987 niet veranderd, maar in 1987 werd met de hand en in 2001 digitaal geregistreerd. Bovendien werd de incidentie in 1987 slechts drie maanden gevolgd en dan geëxtrapoleerd naar twaalf maanden. Aangezien hooikoorts seizoensafhankelijk is, kan ook dit vertekening opleveren. Daarnaast is de verwachting dat de introductie van de NHG-standaarden en -publicaties\*\*\*\*\* medio jaren negentig de registratie mede heeft beïnvloed.

Veranderingen in de gerapporteerde incidentie en prevalentie van constitutioneel eczeem zijn moeilijker te beoordelen. In epidemiologisch onderzoek met vragenlijsten is de diagnose 'constitutioneel eczeem' moeilijk te stellen, omdat een hard diagnostisch criterium ontbreekt.

---

\* DIMCA: Detection, Intervention and Monitoring of COPD and Asthma.  
\*\* CARA: chronisch aspecifieke respiratoire aandoeningen.  
\*\*\* COPD: chronic obstructive pulmonary disease.  
\*\*\*\* gebaseerd op de ICPC code 97: hooikoorts/allergische rhinitis  
\*\*\*\*\* NHG: Nederlands Huisartsgenootschap.

---

De commissie concludeert dat de prevalentie van astma en allergie in de verschillende epidemiologische onderzoeken en huisartsenregistraties op verschillende manieren is gemeten. Hiermee kunnen de verschillen tussen de onderzoeken of registraties worden verklaard. Binnen eenzelfde onderzoeksopzet of ziekteregistratie zijn veranderingen in de tijd minder waarschijnlijk toe te schrijven aan artefacten. Wel kunnen veranderingen in de codering en verandering van diagnostische criteria midden jaren tachtig artefacten hebben opgeleverd. Daarnaast zijn ze mogelijk toe te schrijven aan veranderingen in de tijd in hulpzoekgedrag of ziektebewustzijn van de bevolking.

#### Veranderingen in hulpzoekgedrag of ziektebewustzijn

Een onderscheid tussen een toegenomen ziektebewustzijn van patiënten of huisartsen en een werkelijke toename van een aandoening is vaak moeilijk te maken. Daarom vindt de commissie het belangrijk om de veranderingen in de tijd niet alleen te volgen op basis van huisartsenregistraties, maar ook op basis van epidemiologisch populatieonderzoek.

#### Veranderingen in gevoeligheid voor inhalatieallergenen

Een manier om na te gaan in hoeverre er daadwerkelijke veranderingen zijn opgetreden in de prevalentie van astma en allergie is om veranderingen te volgen in objectieve 'klinische markers', zoals bronchiale hyperreactiviteit of sensibilisatie. Daarvoor dienen deze bij herhaalde steekproeven van de bevolking op gestandaardiseerde wijze te zijn gemeten. In Nederland is dergelijk onderzoek te weinig gedaan om hieruit conclusies te kunnen trekken. Op basis van buitenlands onderzoek zijn de aanwijzingen voor een lichte stijging in de prevalentie van bronchiale hyperreactiviteit en sensibilisatie sterker dan de aanwijzingen voor de afwezigheid van zo'n stijging<sup>85-87</sup>. Die stijging is wel veel kleiner dan de toename van astma- en allergieklachten.

Aangezien de toename in kenmerken van astma en allergie de laatste decennia van de twintigste eeuw binnen diverse onderzoeken met een vergelijkbare opzet is gerapporteerd, acht de commissie het niet waarschijnlijk dat deze alleen is toe te schrijven aan diagnostische artefacten. Omdat de genetische samenstelling van de bevolking maar langzaam verandert, behoren veranderingen in de westerse leefstijl en leefomgeving tot de belangrijkste mogelijke verklaringen voor de toename.

---

### 3.4.2 Afvlakking sinds eind jaren negentig

Sinds 1999 lijkt er bij Nederlandse kinderen een einde te zijn gekomen aan de stijging van de prevalentie van de huisartsdiagnose astma<sup>2</sup>. Voor volwassenen (vanaf 25 jaar) laten de nieuwste gegevens uit de CMR\* Nijmegen ook een afvlakking van de prevalentie zien. Ook uit buitenlands onderzoek zijn de eerste aanwijzingen gekomen dat, na een sterke stijging in de laatste decennia van de vorige eeuw, mogelijk een plateau in de prevalentie van astma en allergie is bereikt<sup>72,88-90</sup>. Het is niet duidelijk in hoeverre dit komt doordat de ziekte minder vaak voorkomt of door grotere voorzichtigheid bij het stellen van de diagnose. Eén van de verklaringen van deze afvlakking kan het toegenomen gebruik zijn van inhalatiecorticosteroïden, waardoor minder patiënten met astmaklachten hun huisarts bezoeken en als zodanig worden geregistreerd<sup>2,75,88</sup>. Dit kan echter niet de veranderingen verklaren in (andere) allergische aandoeningen die hiermee niet worden behandeld<sup>91</sup>. Een andere mogelijke verklaring voor de waargenomen afvlakking is dat er een soort ‘verzadiging’ is bereikt, in de zin dat de meeste mensen die de aanleg hebben om astma en allergie te ontwikkelen nu, onder invloed van onze leefstijl en -omgeving, ook werkelijk astma en allergie ontwikkelen. In dat geval is het waarschijnlijk dat de prevalentie nu een zeker plateau heeft bereikt. Op grond van de op dit moment beschikbare gegevens zijn toekomstige ontwikkelingen van de prevalentie van astma en allergie niet te voorspellen.

---

## 3.5 Conclusies over veranderingen in de prevalentie

### Conclusie op basis van epidemiologisch populatieonderzoek

De afgelopen decennia zijn in ons land diverse omvangrijke epidemiologische onderzoeken verricht. Daaruit zijn vooral betrouwbare gegevens te destilleren over de prevalentie van luchtwegklachten bij jonge kinderen, kinderen van basisschoolleeftijd en volwassenen. Minder goede gegevens bestaan over veranderingen in de incidentie van luchtwegklachten en in de prevalentie van longfunctie, luchtwegovergevoeligheid, allergische sensibilisatie, allergische rhinitis en constitutioneel eczeem, ook omdat er maar weinig Nederlands onderzoek naar de prevalentie van astma en allergie na verloop van tijd op dezelfde wijze is herhaald. De bevindingen van een herhaald uitgevoerd vragenlijstonderzoek in Limburg suggereren dat er sinds eind jaren negentig geen toename meer is van astmasymptomen in de aldaar onderzochte populatie kinderen. De overige epide-

---

\* CMR: Continue Morbiditeitsregistratie.

miologische onderzoeken laten geen eenduidige conclusie toe over een toe- of afname van astma en allergie in Nederland.

#### Conclusie op basis van huisartsenregistraties

Gegevens uit huisartsenregistraties laten zien dat huisartsen bij twee tot drie procent van de gemiddelde Nederlandse bevolking de diagnose astma of allergie hebben gesteld. Door allerlei oorzaken van mogelijke over- of onderdiagnostiek laten deze gegevens geen conclusies toe over de daadwerkelijke prevalentie van astma en allergie, maar wel over veranderingen van de prevalentie in de tijd. De commissie concludeert dat er ook in ons land in de jaren negentig een toename is geweest van de door de huisarts gerapporteerde incidentie van astma en (seizoensgebonden) allergische rhinitis, maar dat er sindsdien geen verdere toename lijkt te zijn, en mogelijk een afname. Het is niet duidelijk in hoeverre dit laatste komt door een grotere voorzichtigheid of terughoudendheid bij het stellen van de diagnose of doordat astma en allergische rhinitis daadwerkelijk minder vaak voorkomen. De veranderingen in de tijd in het voorkomen van constitutioneel eczeem zijn nog moeilijker te verklaren.

#### Algemene conclusie

Voor uitspraken over de veranderingen in de tijd in de prevalentie van astma en allergie vullen de gegevens van herhaald epidemiologisch populatieonderzoek en die van huisartsenregistraties elkaar goed aan. Op basis van alle beschikbare gegevens concludeert de commissie dat er ook in ons land in de laatste decennia van de afgelopen eeuw een toename van astma en luchtwegallergie is waargenomen, maar dat de prevalentie de laatste jaren gelijk blijft of zelfs daalt. De commissie heeft de indruk dat de aanvankelijke toename merendeels is te verklaren door een reële stijging van de incidentie, maar voor een deel ook door veranderingen in diagnostiek. Dit geldt ook voor de afvlakking. Het is bovendien onwaarschijnlijk dat alle diagnostische veranderingen in verschillende landen tegelijkertijd hebben plaatsgevonden. Om in de toekomst beter onderbouwde uitspraken te kunnen doen over een toe- of afname, pleit de commissie ervoor om in de opeenvolgende onderzoeken dezelfde diagnostische criteria te hanteren, zodat de uitkomsten beter met elkaar kunnen worden vergeleken.



---

## **Monitoring van astma en allergie**

---

De tweede vraag van de staatssecretaris luidde:

Kan de Gezondheidsraad nagaan wat de aard en omvang is van risicogroepen voor het ontwikkelen van astma en luchtwegallergie, en aangeven in hoeverre de huidige monitoringprogramma's naar het vóórkomen van deze aandoeningen in tijd en plaats voldoen om de prevalentie in risicogroepen te volgen?

De commissie heeft bovenstaande vraag ontleed in de volgende deelvragen:

- Wat is de aard en omvang van risicogroepen voor astma en allergie?
- Welke bruikbare indicatoren bestaan er voor monitoring van astma en allergie?
- Welke monitoringprogramma's bestaan er voor astma en allergie?
- In hoeverre voldoen deze monitoringprogramma's, ook voor risicogroepen?

Deze deelvragen worden in de volgende paragrafen beantwoord.

---

### **4.1 Risicogroepen**

In de context van dit advies zijn risicogroepen groepen personen met een verhoogde kans op het ontwikkelen van astma en allergie.

---

Oorzaken van een verhoogd risico zijn te onderscheiden naar intrinsieke risicofactoren (aanleg) en exogene risicofactoren (blootstelling aan omgevingsfactoren). In dit hoofdstuk beperkt de commissie zich tot die risicogroepen die bij hun geboorte al een grotere aanleg hebben voor astma of allergie.

#### **Intrinsieke risicofactoren**

Een atopische constitutie (erfelijke aanleg voor IgE-gemedieerde allergische aandoeningen) is de belangrijkste factor die de reactie op blootstelling aan omgevingsfactoren bepaalt<sup>92</sup>. In het bijzonder zijn kinderen van ouders met een allergische aandoening, waaronder astma, als risicogroep te beschouwen: zij hebben een drie keer zo grote kans om diezelfde aandoening te ontwikkelen<sup>93</sup>. In Duits onderzoek had veertig procent van de kleuters met twee astmatische ouders zelf ook astma; van de kleuters van wie beide ouders geen astma of allergie hadden, had ongeveer tien procent astma<sup>94</sup>. Het absolute aantal kinderen met astma, geboren uit ouders zonder astma of allergie, is niettemin groter dan het aantal kinderen met astma, van wie één of beide ouders zelf ook astma hadden.

Kinderen die te vroeg (prematuur) of met een te laag geboortegewicht zijn geboren, vormen in de eerste levensjaren een risicogroep voor de ontwikkeling van niet-allergisch astma<sup>95</sup>.

Meer in het algemeen vormen jonge kinderen een risicogroep voor astma en allergie. Het ademhalingspatroon en de anatomie en fysiologie van de luchtwegen van pasgeborenen dragen bij aan de verhoogde gevoeligheid van zuigelingen voor omgevingsinvloeden<sup>96,97</sup>.

Ook het geslacht hangt samen met de prevalentie van astmasymptomen. Jongens piepen meer dan meisjes, vooral als ze een vader met astma of hooikoorts hebben. Sommigen verklaren dit door onderdiagnose en -behandeling van astma bij meisjes<sup>98</sup>. Vrouwen piepen weer meer dan mannen, vooral als ze een moeder met astma of hooikoorts hebben<sup>99</sup>.

Tot slot is de geboortemaand geassocieerd met het risico op sensibilisatie. Kinderen die worden geboren in de drie maanden voorafgaand aan de blootstellingspiek van specifieke seizoengebonden allergenen, zoals pollen en mijten, blijken daartegen vaker gesensibiliseerd<sup>100-102</sup>. Dit geboortemaandeffect ondersteunt de hypothese van een 'gevoelige' periode in de eerste levensmaanden voor blootstelling aan allergenen.

#### **Andere moeilijk beïnvloedbare risicofactoren**

Sociaal-economische status is niet zozeer een intrinsieke risicofactor, maar een niet altijd duidelijk samenstel van – moeilijk te beïnvloeden – exogene risicofac-

toren, waaronder roken. In de Verenigde Staten en Europa komt in lagere sociaal-economische groepen meer astma, maar minder allergie voor dan in hogere sociaal-economische groepen<sup>103-105</sup>. In Nederland zijn geen sociaal-economische verschillen aangetoond in de prevalentie van astma<sup>31</sup>. Omdat onduidelijk is in hoeverre sociaal-economische status ook een indicator is voor bepaalde intrinsieke risicofactoren, beschouwt de commissie lagere of hogere sociaal-economische groepen niet als specifieke risicogroep voor astma of allergie.

Onder niet-westerse bevolkingsgroepen kunnen nog andere intrinsieke en exogene risicofactoren optreden. Bij Surinaamse, Noord-Afrikaanse en Turkse schoolkinderen in Amsterdam waren in de periode 1992/1993 de prevalenties van astmaklachten – in het bijzonder van ‘piepen op de borst’ en ‘aanvallen van kortademigheid’ – lager dan bij Nederlandse kinderen<sup>106</sup>. In het PIAMA-onderzoek\* rapporteerden niet-Nederlandse ouders eind jaren negentig bij hun kinderen juist meer luchtwegklachten in de eerste twee levensjaren dan Nederlandse ouders<sup>107</sup>. In het in 2000 uitgevoerde BOLA-project\*\* in Utrecht was een hoger percentage kinderen van immigranten uit Turkije (24%) en Marokko (31%) gesensibiliseerd tegen inhalatieallergenen, gemeten met de huidpriktest, dan Nederlandse kinderen (19%)<sup>108</sup>. Op basis van de diversiteit in prevalenties beschouwt de commissie ook allochtone bevolkingsgroepen vooralsnog niet als risicogroep voor astma en allergie.

De commissie concludeert dat vooral kinderen van astmatische of allergische ouders zijn te beschouwen als risicogroep voor het ontwikkelen van astma en allergie. Hoewel kleiner in omvang, zijn er volgens de commissie ook voldoende aanwijzingen in de literatuur om kinderen met een laag geboortegewicht als risicogroep voor de ontwikkeling van astma te beschouwen.

---

## 4.2 Bruikbare indicatoren

Monitoring is te omschrijven als het periodiek meten, analyseren en interpreteren van specifieke indicatoren<sup>109</sup>. In dit advies gaat het om het meten van indicatoren voor astma en allergie. Daarbij zal de commissie zoveel mogelijk onderscheid maken naar indicatoren voor allergische sensibilisatie, lichamelijke klachten en klinische diagnoses.

---

\* PIAMA: Preventie en Incidentie van Astma en Mijt Allergie.

\*\* BOLA: Basisschool Onderzoek Luchtverontreiniging en Allergie.

---

Monitoring van astma en allergie heeft twee doelen:

- vroege opsporing van personen met een verhoogd risico, ter secundaire preventie
- volgen van veranderingen in de tijd in het optreden van astma en allergie.

In dit advies gaat het vooral om het tweede doel. Daarop worden de indicatoren dan ook primair beoordeeld. Indicatoren voor astma of allergie zijn potentieel bruikbaar voor het volgen van veranderingen in de tijd als ze eenvoudig en valide te meten zijn of als ze al beschikbaar zijn in bestaande gezondheidsregistraties. De meest bruikbare indicatoren bespreekt de commissie hierna.

#### In epidemiologisch populatieonderzoek te verzamelen indicatoren

Er zijn twee soorten indicatoren die bruikbaar zijn in (herhaald) vragenlijstonderzoek of lichamelijk onderzoek en die geschikt zijn om een indruk te krijgen van veranderingen in de prevalentie van andere kenmerken van astma en allergie in de bevolking<sup>110</sup>:

- ‘subjectieve’ zelfgerapporteerde indicatoren of kenmerken, gebaseerd op gevalideerde vragenlijsten: ISAAC\* voor kinderen en ECRHS\*\* voor volwassenen
- ‘objectieve’ indicatoren gebaseerd op diagnostische tests:
  - huidpriktest
  - specifiek IgE tegen bepaalde allergenen (sensibilisatie)
  - bronchiale hyperreactiviteit
  - stikstofmonoxide in uitademingslucht\*\*\* (vanaf de basisschoolleeftijd).

#### Indicatoren uit bestaande monitoringprogramma's

Op dit moment worden de volgende indicatoren routinematig verzameld:

- door de huisarts gediagnosticeerd astma
- gebruik van geneesmiddelen voor astma of allergie
- ziekenhuisopname- en sterftegegevens voor astma.

---

\* ISAAC: : International Study of Asthma and Allergy in Children.

\*\* ECRHS: European Community Respiratory Health Study (internationaal netwerk van ELON-onderzoek.

\*\*\* niet-invasieve, onderscheidende en goed reproduceerbare test voor luchtwegontsteking bij astma<sup>111-114</sup>

---

---

### 4.3 Monitoringprogramma's

In de volgende monitoringprogramma's zijn de hiervoor genoemde indicatoren van astma en allergie opgenomen of op te nemen.

---

#### 4.3.1 Huisartsenregistraties

Nederlandse huisartsengegevens laten door mogelijke over- of onderregistratie van het aantal astma- of allergiepatiënten geen conclusies toe over de daadwerkelijke prevalentie van astma en allergie, maar wel over veranderingen van de prevalentie in de tijd.

---

#### 4.3.2 Nationale studies van ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk

In 1987 en 2001 is er door het NIVEL\* een Nationale Studie van ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk uitgevoerd. Voor een adequaat monitoringprogramma om veranderingen te volgen in de prevalentie van astma en allergie in de huisartsenpraktijk moet de meetfrequentie echter hoger zijn<sup>109</sup>.

---

#### 4.3.3 Registraties geneesmiddelengebruik

Voor monitoring van het geneesmiddelengebruik voor astma of allergie biedt het registratieprogramma van de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) het meeste perspectief<sup>109</sup>. Gezien het grote aantal geregistreerde personen, kunnen de gegevens ook op een laag aggregatieniveau worden geanalyseerd. Het percentage deelnemende apotheken is momenteel ongeveer 90 procent en groeit nog steeds<sup>115</sup>. Daarmee beschikt de SFK over de omvangrijkste gegevensverzameling op dit gebied in Nederland. Een beperking van de indicator geneesmiddelengebruik is dat de aandoening waarvoor het middel is verstrekt, de medische indicatie, niet wordt geregistreerd<sup>109</sup>. Aangezien boven de leeftijd van 40 jaar, zonder anamnese en longfunctie, moeilijk onderscheid is te maken in het gebruik van geneesmiddelen (inhalatoren) voor astma of COPD, is deze indicator alleen zinvol voor monitoring van astma bij kinderen en jongvolwassenen. Een ander probleem is dat het geneesmiddelengebruik afhankelijk is van het voorschrijfgedrag van de behandelend arts, dat van arts tot arts kan verschillen.

---

\* NIVEL: Nederlands Instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg.

---

---

#### 4.3.4 *Ziekenhuisregistraties*

De Landelijke Medische Registratie (LMR-Prismant) van ziekenhuisopname- en -ontslaggegevens is alleen goed bruikbaar voor het volgen van veranderingen in de tijd in ernstige vormen van astma en allergie waarvoor behandeling in het ziekenhuis noodzakelijk is<sup>109</sup>.

---

#### 4.3.5 *Doodsoorzakenregistratie*

Voor het volgen van veranderingen in de tijd in de sterfte aan astma is de Doodsoorzakenregistratie van het Centraal Bureau van de Statistiek (CBS) goed bruikbaar<sup>109</sup>. Deze sterfte wordt echter ook beïnvloed door de behandelmogelijkheden. De (andere) allergische aandoeningen leiden zelden of nooit tot de dood; daarvoor is deze vorm van registratie dan ook niet geschikt.

---

#### 4.3.6 *Lokale en Nationale Monitor Volksgezondheid en Jeugdgezondheid*

Een ander monitoringprogramma is de Lokale en Nationale Monitor Volksgezondheid en Jeugdgezondheid van GGD Nederland, RIVM, TNO Kwaliteit van Leven en de organisatie van zorgondernemers ActiZ<sup>109</sup>. Deze gezondheidsenquêtes, die op basis van de Wet Collectieve Preventie Volksgezondheid in de meeste GGD-regio's\* eens in de vier jaar worden gehouden, bieden volgens de commissie veel perspectief voor monitoring van astma en allergie. In de Monitor Jeugdgezondheid is recent op advies van enkele commissieleden een gestandaardiseerde set vragen opgenomen over astma. Deze vragen zijn afkomstig uit de International Study of Asthma and Allergy in Children (ISAAC).

---

### 4.4 **Conclusies**

De commissie beschouwt kinderen van astmatische of allergische ouders als de grootste risicogroep voor het ontwikkelen van astma en allergie. Voorts beschouwt de commissie kinderen die te vroeg of met een te laag geboortegewicht zijn geboren als risicogroep.

De huidige monitoringprogramma's leveren elk op zich onvoldoende informatie over de veranderingen in de prevalentie van astma en allergie in de Nederlandse bevolking.

---

\* GGD: gemeentelijke of gemeenschappelijke gezondheidsdienst.

---

Indien GGD's de recent ontwikkelde module astma opnemen in de vierjaarlijkse Monitor Jeugdgezondheid kan deze in de toekomst wel inzicht geven in de veranderingen in de tijd van astma bij kinderen en bovendien mogelijkheden bieden voor secundaire preventie: vroegdiagnostiek en behandeling. Omdat de meeste kinderen met astma en allergie uit ouders zonder astma of allergie worden geboren, is monitoring van astma en allergie bij alle kinderen vermoedelijk zinvoller is dan het apart organiseren van monitoring voor specifieke risicogroepen.



---

## Rol van aanleg en omgeving

---

De derde vraag van de staatssecretaris luidde:

Kan de Gezondheidsraad de stand van wetenschap weergeven over het aandeel van en de interacties tussen de verschillende genetische en omgevingsfactoren in het ontstaan en de toename van astma en luchtwegallergie en daarbij ook expliciet aandacht schenken aan de hiaten in kennis op dat gebied?

Over weinig is de laatste jaren zoveel gespeculeerd als over de rol van omgevingsfactoren in de ontwikkeling van astma en allergie. Bij het formuleren van haar antwoord refereert de commissie vooral aan de in haar ogen belangrijkste overzichtsartikelen en primaire bronnen. Daarbij kent zij meer bewijskracht toe aan onderzoeken met een prospectief karakter. Juist bij allergie en astma komt het vaak voor dat de blootstelling aan omgevingsfactoren verandert onder invloed van de aandoening, bijvoorbeeld doordat patiënten bepaalde blootstellingen mijden. Daardoor kan een verkeerd beeld ontstaan in dwarsdoorsnede- of patiënt-controle onderzoek, waarin gegevens over blootstelling retrospectief worden verzameld.

Astma en allergie hebben een complexe etiologie. Dit houdt in dat zowel de erfelijke aanleg als omgevingsfactoren ten grondslag liggen aan de ontwikkeling van astma en allergie. In 5.1 gaat de commissie kort in op de rol van diverse genen bij het ontstaan van astma en allergie. Paragraaf 5.2 geeft een inleiding op de rol van het immuunsysteem bij de ontwikkeling van allergische aandoenin-

---

gen. In paragraaf 5.3 bespreekt de commissie de mogelijke invloed van een reeks van omgevingsfactoren die in de afgelopen jaren met astma en allergie in verband zijn gebracht. Paragraaf 5.4 sluit af met enkele conclusies.

---

## 5.1 Rol van genen

Al lang is bekend dat astma en allergie een erfelijke component hebben: kinderen van astmatische of allergische ouders hebben meer kans zelf allergie of astma te ontwikkelen dan kinderen van niet astmatische of allergische ouders. Hier is niet één gen voor verantwoordelijk, maar een hele reeks<sup>116</sup>. Momenteel zijn er op het genoom meerdere kandidaatgebieden voor astma en allergie bekend. Een kandidaatgebied is een gebied dat meer wordt overgeërfd door mensen met astmatische fenotypen dan door mensen zonder deze fenotypen. Met andere woorden: binnen deze gebieden kunnen zich genen bevinden die bijdragen aan de ontwikkeling van astma en allergie.

Diverse onderzoeksgroepen hebben de afgelopen jaren zogeheten *linkage* analyses en *genome wide screens* verricht met astmatische of atopische fenotypen. Met behulp van *linkage* analyses kan bij uitstek binnen een familie worden bestudeerd of en welk chromosomaal gebied samen overerft met astma. Zo blijkt dat familieleden van astmapatiënten vaker een of meer genen voor bronchiale hyperreactiviteit overerven die op chromosoom 5 liggen<sup>117</sup>. Verder zijn bij een *genome wide screen* op diverse chromosomen kandidaatgebieden voor atopie naar voren gekomen<sup>118</sup>. Afhankelijk van de hoeveelheid ‘merkers’ die zijn gebruikt voor de *genome wide screen*, kan een kandidaatgebied tien tot twintig miljoen baseparen bevatten. Dit betekent dat er enkele honderden genen op kunnen liggen.

Na de *linkage* analyse en *genome wide screen* komt de tijdrovende taak om de genen te identificeren die het *linkage* effect veroorzaken. Dit kan met behulp van *positional cloning*: het zetten van merkers op een steeds smaller gebied in de kandidaatregio, totdat men genaderd is tot een of meer genen die het *linkage* effect veroorzaken. Een tweede methode om genen te identificeren is de kandidaat-gen methode. Een kandidaat-gen is een gen met een biologisch verklaarbare functie voor de ontwikkeling van astma of allergie. Op deze manier zijn tot 2006 zeven nieuwe genen opgespoord die betrokken zijn bij het ontstaan van astma en allergie, naast de reeks van kandidaatgenen die daarvoor bekend waren<sup>116</sup>. Een nieuwe ontwikkeling is dat niet één gen wordt bestudeerd, maar dat genetische veranderingen in een combinatie van genen worden bestudeerd, bijvoorbeeld in een traject van celactivering. Om tot een definitieve conclusie te komen welke

genen in interactie bepalen of en wanneer men astma of allergie ontwikkelt, zijn grote onderzoeken nodig.

Afhankelijk van de mate van blootstelling aan omgevingsfactoren zullen beschermende of ongunstige eigenschappen van bepaalde genen tot expressie worden gebracht. Een voorbeeld van interactie tussen genetische en omgevingsfactoren is die tussen chromosoomgebieden voor astma en blootstelling aan tabaksrook.

Voorbeeld passief roken

Omdat roken tijdens de zwangerschap de kans op het ontstaan van astma en bronchiale hyperreactiviteit bij kinderen verhoogt, is de interactie onderzocht tussen blootstelling aan rook tijdens of vlak na de zwangerschap en *linkage* met bronchiale hyperreactiviteit<sup>119</sup>. Aangetoond werd dat sommige chromosoomgebieden voor astma en bronchiale hyperreactiviteit genen bevatten die vooral tot expressie komen in combinatie met blootstelling aan sigarettenrook<sup>120</sup>. Deze gen-omgevingsinteractie met passief roken geldt overigens niet voor alle chromosoomgebieden die betrokken zijn bij de ontwikkeling van allergische aandoeningen<sup>121</sup>.

Aangezien eenzelfde genetische aanleg in aanwezigheid van verschillende omgevingsfactoren tot verschillende uitingen van astma en allergie kan leiden, is wel verondersteld dat het aangeboren (aspecifieke) immuunsysteem een cruciale rol speelt in deze gen-omgevingsinteractie<sup>122,123</sup>. Hoewel de afgelopen tien jaar grote vooruitgang is geboekt in de kennis over en variatie in de genetische aanleg voor astma en allergie, is de praktische betekenis voor de expressie en preventie van deze allergische aandoeningen nog onduidelijk<sup>124,125</sup>.

---

## 5.2 Rol van het immuunsysteem

Een allergie is in hoofdstuk 2 omschreven als een immunologisch gemedieerde overgevoeligheidsreactie, die zich uit in een verhoogde aanwezigheid van specifieke antistoffen, veelal van de klasse E (IgE). Antistoffen worden geproduceerd door B-lymfocyten, maar deze productie is in hoge mate ook afhankelijk van de activiteit van T-lymfocyten, die zelf geen antistoffen kunnen maken<sup>126</sup>. De activiteit van T-lymfocyten is op zijn beurt weer afhankelijk van zogenaemde dendritische cellen\*. Vooral (componenten van) micro-organismen hebben grote

---

\* Dendritische cellen: cellen die lichaamsvreemde componenten (antigenen) herkennen en presenteren aan de B- en T-lymfocyten van het verworven immuunsysteem.

---

invloed op dendritische cellen en daardoor indirect\* op de vorming van antistoffen.

Het afweersysteem is grofweg te verdelen in een specifiek ‘aangeboren’ en een specifiek ‘verworven’ immuunsysteem<sup>127,128</sup>. Beide systemen dragen bij aan de immunoregulatie. In het immuunsysteem spelen zogenoemde T-helpercellen een regulerende rol. Normaal gesproken bestaat er een immunologisch evenwicht tussen diverse T-helpercellen, in het bijzonder tussen de Th1- en Th2-cellen. Bij een pasgeborene overheerst de aangeboren Th2-component, ook wel ‘maternale immuniteit’, terwijl na de geboorte onder invloed van infectieziekten en andere omgevingsfactoren de verworven Th1-component steeds meer gaat domineren.

In sommige situaties induceren allergeen-geïnduceerde IgE-afhankelijke reacties een ruime afgifte van interleukinen en cytokinen, die een ‘down-regulerende’ werking hebben op zowel Th-1 als Th-2 cellen, waardoor ongewenste allergische reacties worden onderdrukt. Die afgifte van dempende immunomodulatoire of anti-inflammatoire componenten zou bij voldoende hoge concentraties, zoals die vroeger werden waargenomen bij worminfecties, gebeuren door T-regulatorcellen<sup>129,130</sup>. Op basis daarvan wordt wel verondersteld dat een verminderde blootstelling aan vroegere commensalen (‘oude vrienden’), zoals worminfecties, mycobacteriën (waaronder tuberculose) en lactobacillen, via een ontregeling van de T-regulatorcellen, verantwoordelijk is voor een toename in allergische reacties in westerse landen<sup>131</sup>.

Vaak hebben microbiologische factoren een stimulerende rol op de productie van antistoffen, maar deze kan daardoor ook worden onderdrukt<sup>126</sup>. Een voorbeeld van de belangrijke stimulerende rol is het effect van de darmflora. Tijdens de neonatale ontwikkeling van het immuunsysteem in proefdieren zonder darmflora ontstaat namelijk een ernstige immuundeficiëntie. Ook de aanwezigheid van bacteriële factoren in een vaccin kan de antistofvorming tegen dat vaccin sterk stimuleren, het adjuvans-effect. Adjuvans-effecten zijn overwegend kortdurend en lokaal: alleen werkzaam in dat deel van het lichaam waar de blootstelling plaatsvindt. Micro-organismen en microbiologische componenten kunnen naast lokale effecten ook systemische effecten hebben, vooral via een cytokinerespons<sup>132</sup>. De koortsreactie die hierbij optreedt, kan zelf ook effecten hebben op de immunorespons. De onderdrukkende rol van bacteriële producten is eveneens het duidelijkst aantoonbaar in de darmen, waar de darmflora een belangrijke bijdrage levert aan de ontwikkeling van immunologische

---

\* Via een immunologisch aangeboren, specifieke prikkeling van onder meer de *Toll-like receptoren* van de dendritische cellen en het afscheiden van interleukinen en andere boodschappereiwitten.

---

tolerantie<sup>126</sup>. Wanneer de ontwikkeling van intestinale immunologische tolerantie achterwege blijft, ontstaan ernstige lokale ontstekingsreacties.

Het effect van de microbiologische stimulus in de mens hangt onder meer af van de aard van de stimulus, de locatie in het lichaam en de leeftijdsfase. Microbiologische effecten op het immuunsysteem zijn vooral onderzocht met bacteriën en bacteriële producten, zoals endotoxinen. De effecten van virussen, gisten en schimmels zijn minder duidelijk. Over parasieten is er vooral informatie over de effecten van meercellige tropische parasieten zoals Bilharzia en Filaria, waarbij niet de vorming van IgE-antistoffen, maar de effecten van IgE-antistoffen worden onderdrukt<sup>130</sup>.

Contacten met micro-organismen blijken een belangrijke sturende factor in de regulatie van het immuunsysteem. Dit vormt de basis van de ‘hygiënehypothese’: het mogelijke verband tussen blootstelling aan bacteriën, virussen en parasieten en het ontstaan van allergische aandoeningen. Dit begrip is geïntroduceerd door Strachan, die beschreef dat de kans op het ontwikkelen van hooikoorts kleiner was naarmate het aantal oudere broertjes of zusjes groter was<sup>133</sup>. Hij veronderstelde dat dit verschil veroorzaakt werd doordat zich in grote gezinnen meer infectieziekten voordoen. De commissie beschouwt het begrip hygiëne als onvoldoende specifiek en richt zich vooral op specifieke micro-organismen, waaronder zij ook microbiologische componenten rekent, zoals bacteriële endotoxinen. In 5.3.1 gaat de commissie nader in op de rol van microbiologische factoren bij astma en allergie.

---

### 5.3 Rol van omgevingsfactoren

Er wordt verondersteld dat astma en allergie samenhangen met aspecten van de westerse leefstijl. Sommigen veronderstellen dat de toename van astma en (andere) allergische aandoeningen in de laatste decennia van de twintigste eeuw verband hield met verbeterde hygiënische omstandigheden, toegenomen immunisatie- of vaccinatiegraad of een afname van infectiedruk als gevolg van het gedaalde aantal kinderen in een gezin<sup>134</sup>. Anderen verklaren de toename meer door veranderingen in voedingsgewoonten, lichamelijke inactiviteit of een toegenomen blootstelling aan omgevingsfactoren, te onderscheiden in allergische en niet-allergische prikkels<sup>135,136</sup>.

In Nederland en Europa zijn sinds de jaren negentig van de vorige eeuw diverse prospectieve geboortecohortonderzoeken gestart ter identificatie van beïnvloedbare risicofactoren\* in de ontwikkeling van astma en allergie bij

---

\* De niet-beïnvloedbare risicofactoren zijn besproken in 4.1 over risicogroepen.

kinderen<sup>137,138</sup>. Met prospectief onderzoek kan het verloop tussen blootstelling en het ontstaan van de aandoening goed worden bepaald. De commissie zal zich in deze paragraaf vooral buigen over de uitkomsten van de diverse cohortonderzoeken. De resultaten van interventieonderzoeken komen aan de orde in hoofdstuk 6. De volgende paragrafen behandelen de huidige stand van de kennis, gerubriceerd naar de volgende omgevingsfactoren:

- microbiologische factoren
- allergenen
- borstvoeding
- voedingsgewoonten
- overgewicht
- vroeggeboorte en laag geboortegewicht
- buitenluchtverontreiniging
- binnenluchtverontreiniging.

---

### 5.3.1 Microbiologische factoren

Bij de ontwikkeling van astma en allergie spelen diverse microbiologische omgevingsfactoren een rol; ten eerste micro-organismen: darmflora, maagdarminfecties, luchtweginfecties en indirecte maten voor blootstelling aan micro-organismen, zogenoemde ‘proxyvariabelen’; ten tweede niet-infectieuze microbiologische componenten: bacteriële endotoxinen en schimmelcomponenten.

#### Micro-organismen

*Darmflora.* In Zweden en Estland werd in een cohort van 44 pasgeboren kinderen aangetoond dat de darmflora in het eerste levensjaar verschilde tussen kinderen die in de eerste twee jaar sensibilisatie of constitutioneel eczeem ontwikkelden en degenen die dat niet deden<sup>139</sup>. De darmen van zuigelingen die een allergie ontwikkelden waren bijvoorbeeld meer gekoloniseerd met Clostridia, maar minder met Bifidobacteriën. Ook in een Fins cohort van 76 kinderen werden dergelijke verschillen in de darmflora enkele weken na de geboorte gevonden bij degenen die later allergische kenmerken ontwikkelden<sup>140</sup>. In een overzichtsartikel wordt beschreven dat er diverse aanwijzingen zijn dat de samenstelling van de darmflora en het immuunsysteem in de darmwand een belangrijke rol kunnen spelen bij de preventie van allergische aandoeningen<sup>141</sup>.

*Maagdarminfecties.* Enkele dwarsdoorsnede-onderzoeken onder volwassenen suggereren dat bepaalde maagdarminfecties geassocieerd zijn met een lagere prevalentie van astma, allergische rhinitis en eczeem<sup>142-145</sup>. Het effect op sensibilisatie kan echter verschillen voor verschillende groepen van micro-organismen.

---

Een Deens onderzoek suggereerde bijvoorbeeld dat blootstelling aan *Campylobacter* of *Yersinia* de prevalentie van sensibilisatie tegen luchtwegallergenen verhoogt, terwijl blootstelling aan hepatitis A, *Helicobacter pylori* en *Toxoplasma gondii*, juist samenhang met een lagere prevalentie van sensibilisatie tegen luchtwegallergenen<sup>146</sup>.

*Luchtweginfecties.* Op basis van diverse overzichtsartikelen is het waarschijnlijk dat kinderen die op jonge leeftijd een luchtweginfectie met Respiratoir Syncytieel Virus (RSV) doormaken een verhoogd risico lopen om later astma te ontwikkelen<sup>147-150</sup>. Onduidelijk is nog in hoeverre dit ook het ontstaan van allergie beïnvloedt. Nadien zijn nog enkele prospectieve onderzoeken verschenen die deze aanwijzingen bevestigen. In een Brits prospectief cohort-onderzoek (ALSPAC\*) leidde ziekenhuisopname in het eerste levensjaar wegens een bevestigde bronchiolitis met RSV op de leeftijd van zeven jaar tot meer astma, maar niet tot sensibilisatie, zoals gemeten met de huidpriktest<sup>151</sup>. Ook een follow-up over ruim twaalf jaar van Finse kinderen die in de eerste twee levensjaren in het ziekenhuis waren opgenomen voor ernstige luchtwegklachten liet zien dat een opname wegens RSV sterk met astma op latere leeftijd was geassocieerd<sup>152</sup>. In Zweeds prospectief onderzoek was een ziekenhuisopname als zuigeling voor een RSV-bronchiolitis niet alleen geassocieerd met astmasymptomen op de leeftijd van twaalf jaar, maar ook met een sensibilisatie tegen veelvoorkomende inhalatieallergenen<sup>153</sup>. Over de invloed van andere luchtweginfecties op de ontwikkeling van astma of allergie is weinig bekend.

#### Proxyvariabelen voor blootstelling aan micro-organismen

Na de verbanden tussen directe maten voor blootstelling aan micro-organismen en astma of allergie komen nu de verbanden aan de orde met enkele indirecte maten voor blootstelling aan micro-organismen, zogenoemde proxyvariabelen.

*Vaccinaties.* De eerste proxyvariabelen zijn vaccinaties. Indien het op vroege leeftijd doormaken van infecties de ontwikkeling van allergie zou remmen, zou het op grote schaal vaccineren de kans op het ontwikkelen van allergisch astma en andere allergische aandoeningen kunnen vergroten. Dit zou kunnen via een directe invloed op het immuunsysteem of via een vermindering van de infectiedruk. Vaccinatie met 'levende, verzwakte' vaccins zou echter juist een reductie kunnen geven van allergische aandoeningen.

In een Nederlands vragenlijstonderzoek, uitgevoerd in 2003-2004, werd binnen een homogene groep van acht tot twaalf jaar oude kinderen (n= 1875) op streng gereformeerde basisscholen, ook na correctie voor versturende factoren,

---

\* ALSPAC: Avon Longitudinal Study of Parents and Children.

geen verband gevonden tussen vaccinatie tegen difterie, kinkhoest, tetanus, polio en *Haemophilus influenzae* type b, en de ontwikkeling van astma, hooikoorts, eczeem of voedselallergie<sup>154,155</sup>. In eerder onderzoek van dezelfde auteurs onder 1724 kinderen van zes jaar (geboren in 1988-1990) was het risico op allergische aandoeningen bij de kinderen die waren ingeënt tegen kinkhoest lager, vergeleken met kinderen die – om geloofsoverwegingen – daartegen niet waren ingeënt<sup>156</sup>.

De resultaten van enkele buitenlandse retrospectieve cohortonderzoeken, suggereren dat vroege vaccinatie met ‘levende, verzwakte’ vaccins, zoals het tuberculosevaccin BCG, een reductie geven van kenmerken van astma en allergie, vooral bij kinderen met een allergische aanleg<sup>157-159</sup>. In diverse andere onderzoeken is geen verband gevonden tussen vaccinatie met BCG en het minder vaak optreden van allergische aandoeningen<sup>160</sup>.

Prospectief onderzoek heeft in het algemeen meer zeggingskracht, maar ook daarin kan vertekening van de resultaten optreden als het een specifieke onderzoekspopulatie betreft. Zo kunnen streng gelovigen, die hun kinderen minder vaak laten vaccineren, bijvoorbeeld ook grotere gezinnen hebben of minder vaak naar de dokter gaan. Onderzoekers van een prospectief geboortecohort in het Verenigd Koninkrijk rapporteerden vaker een doktersdiagnose astma en eczeem bij gevaccineerde dan bij niet gevaccineerde kinderen<sup>161</sup>. Echter, dit verband werd alleen gevonden bij kinderen die als zuigeling het minst bij de dokter kwamen. Zij verklaren dit verband door een onderdiagnose van allergische aandoeningen bij niet gevaccineerde kinderen. In een ander prospectief geboortecohort in het Verenigd Koninkrijk vormden vaccinaties geen risicofactor voor de ontwikkeling van astma of eczeem<sup>162</sup>. Ook twee Nederlandse overzichtsartikelen uit 2004 concluderen dat er geen aanwijzingen bestaan voor een ongunstig effect van vaccinaties op de ontwikkeling van allergische aandoeningen<sup>163,164</sup>.

*Antibiotica.* Over het mogelijke effect van antibiotica op de ontwikkeling van astma en allergie bestaat nog discussie. In dwarsdoorsnede- en retrospectief onderzoek komt soms een verband naar voren tussen het gebruik van antibiotica en allergische aandoeningen<sup>165,166</sup>. Een dergelijk verband is ook gerapporteerd voor het gebruik van antibiotica gedurende de zwangerschap<sup>167</sup>. Dit stemt overeen met eerder onderzoek naar de relatie tussen infecties tijdens de zwangerschap en de latere ontwikkeling van allergische aandoeningen bij het kind<sup>168,169</sup>. Drie prospectieve onderzoeken suggereren echter dat dit verband te wijten is aan ‘omgekeerde causaliteit’: de infecties die leiden tot het voorschrijven van antibiotica, kunnen ook leiden tot het vaker optreden van astma<sup>170-172</sup>. Twee overzichtsartikelen uit 2004 en 2006 constateren dat de in prospectief onderzoek

waargenomen risico's van antibiotica inderdaad lager zijn dan die in dwarsdoorsnedeonderzoek en niet statistisch aantoonbaar<sup>173,174</sup>.

*Koortsremmende middelen.* In een overzichtsartikel uit 2005 werd geconcludeerd dat er een overtuigende dosis-respons relatie bestaat tussen paracetamolgebruik in de zwangerschap en de ontwikkeling van astma, rhinitis en eczeem bij het kind<sup>175</sup>. Ook na correctie voor versturende factoren was dit verband statistisch aantoonbaar. Bovendien werd het verband niet alleen gevonden in onderzoeken in Europa en de Verenigde Staten, maar ook in een Ethiopische populatie. Omdat gebruikers van andere koortsremmende middelen, zoals acetyl-salicylzuur, als controlegroep zijn beschouwd, kan geen sprake zijn van omgekeerde causaliteit, zoals bij het gebruik van antibiotica. Op basis van het prospectieve ALSPAC-cohortonderzoek\* werd berekend dat in deze populatie frequent (vrijwel dagelijks) gebruik van paracetamol in de tweede helft van de zwangerschap enkele procenten van de astmaprevalentie bij jonge kinderen kon verklaren<sup>176</sup>. Een mogelijke reden is de werking van paracetamol als oxidant.

*Andere proxyvariabelen.* Een groot aantal onderzoeken heeft zich gericht op andere proxyvariabelen voor blootstelling aan infecties, zoals geboortevolgorde, gezinsgrootte of kinderdagverblijfbezoek<sup>160</sup>. Omdat het hier om zeer indirecte maten gaat, waarbij infectiedruk wordt verondersteld, maar niet gemeten, geeft de commissie er de voorkeur aan om uit dit type onderzoek geen conclusies te trekken over de rol van microbiologische factoren bij het ontstaan van allergische aandoeningen.

#### Niet-infectieuze microbiologische componenten

Onder 'niet-infectieuze microbiologische agentia' verstaat de commissie: bestanddelen van bacteriën en schimmels die ontstekingsreacties kunnen veroorzaken, de respons van het immuunsysteem op allergenen kunnen beïnvloeden of beide. Verondersteld wordt dat blootstelling aan niet-infectieuze microbiologische componenten de ontwikkeling van astma en allergie remt.

*Bacteriële endotoxinen.* Bacteriële endotoxinen zijn componenten van de celwand van gramnegatieve bacteriën. In dwarsdoorsnede-onderzoek in Duitsland, Oostenrijk en Zwitserland werd een dosis-respons relatie aangetoond tussen de concentratie endotoxinen in matrasstof van kinderen die op boerenbedrijven opgroeiden en het minder vaak optreden van sensibilisatie, hooikoorts en allergisch astma<sup>177,178</sup>. In dwarsdoorsnede-onderzoek in Duitsland, Oostenrijk, Zwitserland, Nederland en Zweden (het PARSIFAL-onderzoek) hadden boerenkinderen ongeveer de helft minder kans op sensibilisatie en allergische

---

\* ALSPAC: Avon Longitudinal Study of Parents and Children.

rhinitis dan kinderen die wel op het platteland, maar niet op een boerderij woonden<sup>179</sup>. In huisstof van boerderijen kwamen driemaal hogere concentraties voor van bacterie- en schimmelbestanddelen dan in huisstof uit andere huizen. Blootstelling aan endotoxinen was in dit onderzoek niet te onderscheiden van blootstelling aan schimmelcomponenten, zoals glucanen en extracellulaire polysacchariden<sup>180</sup>.

Ander dwarsdoorsnede-onderzoek meldt juist nadelige effecten van endotoxinen op kenmerken van astma. Zo liet onderzoek in België rond 1990 zien dat endotoxine in huisstof samenhang met meer klachten bij astmapatiënten<sup>181,182</sup>. In het PARSIFAL-onderzoek was er bij kinderen van antroposofische ouders een tendens dat de concentratie endotoxine in huisstof gepaard ging met het optreden van allergisch astma<sup>183</sup>. In een dwarsdoorsnede-onderzoek in de Verenigde Staten hing de concentratie endotoxinen in huisstof samen met een verhoogd voorkomen van astma en het gebruik van astmamedicatie<sup>184,185</sup>. Ook beroepsmatige blootstelling aan hoge endotoxineconcentraties in de lucht, zoals bij varkenshouders, kan leiden tot beroepsastma, ernstige luchtwegontsteking, bronchiale hyperreactiviteit en een verlies aan longfunctie<sup>186-188</sup>.

Ook de resultaten van prospectieve onderzoeken naar de rol van endotoxinen in huisstof zijn niet altijd consistent. Een onderzoek in Boston rapporteerde dat blootstelling aan hoge endotoxineconcentraties samenhang met een lagere frequentie van eczeem in het eerste jaar, maar alleen bij kinderen van wie de ouders allergie of astma hadden<sup>189</sup>. Oudere broertjes en zusjes die vanaf hun geboorte waren blootgesteld aan hoge concentraties endotoxine hadden daarentegen later juist een verhoogde kans op astmaklachten en een verlaagde productie van interleukinen<sup>190</sup>. Bepaalde interleukinen zouden de ontwikkeling van allergische aandoeningen remmen<sup>191</sup>. In het Nederlandse PIAMA-cohort\* trad minder astma op als in het eerste levensjaar hogere concentraties endotoxinen en schimmelcomponenten in huisstof waren gemeten<sup>192</sup>. Deze resultaten zijn echter in tegenpraak met een Duits en Scandinavisch onderzoek<sup>193,194</sup>.

Een verklaring voor de inconsistente bevindingen van onderzoek naar de effecten van blootstelling aan endotoxinen kan liggen in de gen-omgevingsinteractie<sup>195,196</sup>. Dit kan bijvoorbeeld veroorzaakt worden door een polymorfisme\*\* van het CD14 gen, dat betrokken is bij de immunrespons op endotoxinen. Kinderen met het TT genotype hebben lagere waarden van circulerend oplosbaar CD14 en lagere IgE waarden in het serum<sup>197</sup>.

---

\* PIAMA: Preventie en Incidentie van Astma en Mijt Allergie.

\*\* polymorfisme: het voorkomen van verschillende genetische varianten

---

De associatie van het T allel\* met een verminderd risico op het ontstaan van allergie werd echter niet in alle onderzoeken teruggevonden<sup>198</sup>. Zo is het T allel ook geassocieerd met een verhoogd risico op allergie bij kinderen die opgroeiden op een boerderij<sup>199</sup>. Een genetische predispositie in interactie met blootstelling aan endotoxine in de omgeving zou verklaren waarom het T allel een risicofactor is in de ene populatie en een beschermende factor in een andere populatie<sup>196</sup>. Een patiënt-controle onderzoek onder astmapatiënten en hun gezinnen liet zien dat het TT genotype een beschermende factor is tegen het ontwikkelen van astma als zij in een huis opgroeiden met een lage blootstelling aan endotoxine, maar een risicofactor als er hoge endotoxineblootstelling was<sup>200</sup>.

Diverse overzichtartikelen concluderen dat vroege blootstelling aan endotoxinen het ontstaan van sensibilisatie, allergie en astma remt, maar dat dit juist een risicofactor is voor de verergering van bestaande luchtwegklachten<sup>201-206</sup>. Onduidelijk is in hoeverre endotoxinen hierin zelf een oorzakelijke rol spelen. Nader onderzoek wordt aanbevolen naar de kritische blootstellingsperiode en naar de onderliggende immunologische mechanismen.

*Schimmelcomponenten.* Ook schimmelcomponenten zouden ontstekingsreacties kunnen veroorzaken of de respons van het immuunsysteem op allergenen beïnvloeden. Het meten en identificeren van levensvatbare (kolonievormende) schimmeldelen is echter een tijdrovende en dus kostbare aangelegenheid, met een zeer beperkte reproduceerbaarheid. Daarom is gezocht naar eenvoudiger te bepalen schimmelcomponenten, zoals ergosterol, extracellulaire polysacchariden (EPS) en  $\beta$  1→3 glucanen. In een Nederlands patiënt-controle onderzoek hadden kinderen met chronische luchtwegklachten een hogere concentratie EPS in het stof van woonkamervloeren, maar juist een lagere concentratie EPS in het stof van de matras van het kind<sup>207</sup>. De concentraties schimmelcomponenten waren, net als die van huisstofmijten, hoger in woningen met vaste vloerbedekking en in als vochtig ervaren woningen. Ander Nederlands onderzoek suggereerde dat hoge gehalten  $\beta$  1→3 glucanen in woonkamervloerstof gepaard gingen met meer variabiliteit van de piekstroom bij kinderen met astma<sup>208</sup>. De stand van de kennis over  $\beta$  1→3 glucanen is onlangs samengevat<sup>209</sup>. De auteur concludeert dat het onderzoek tot nu toe enig verband suggereert tussen blootstelling aan  $\beta$  1→3 glucanen in woningen en luchtwegsymptomen, maar dat alleen grote epidemiologische onderzoeken met goed gevalideerde blootstellingsmaten hier meer inzicht in kunnen geven.

---

\* allel: polymorfe variant van een gen

---

De commissie concludeert dat er geen consistent verband is gerapporteerd tussen het doormaken van infecties op jonge leeftijd en het ontstaan van sensibilisatie of allergie. Zij sluit niet uit dat sommige niet-infectieuze microbiologische componenten wel bescherming kunnen bieden tegen het ontstaan van allergische aandoeningen.

---

### 5.3.2 Allergenen

Agentia die in staat zijn een allergie te veroorzaken, worden allergenen genoemd. Kenmerkend voor allergenen is dat blootstelling niet bij iedereen een allergische reactie opwekt. Dit advies concentreert zich op inhalatieallergenen en besteedt slechts marginaal aandacht aan voedselallergenen, omdat de Gezondheidsraad daarover recent een advies heeft uitgebracht<sup>13</sup>. Het binnenkort te verschijnen Gezondheidsraadadvies Normering allergene stoffen gaat nader in op aspecten van de beroepsmatige blootstelling aan allergenen. Blootstelling aan inhalatieallergenen verhoogt de kans op sensibilisatie en de ontwikkeling van allergische luchtwegklachten. Zowel hoogmoleculaire, biologische agentia (eiwitten) als laagmoleculaire chemicaliën kunnen optreden als allergenen<sup>14</sup>.

#### Inhalatieallergenen van chemische oorsprong

Chemische allergenen, zoals bepaalde zware metalen, diisocyanaten, zuuranhydriden en reactieve kleurstoffen, gaan een verbinding aan met lichaamseigen eiwit en kunnen een haptene-dragercomplex vormen en een allergie induceren. Het is nog onvoldoende bekend welke karakteristieken een chemische stof in potentie tot een inhalatieallergeen maken<sup>210</sup>. Voor de leefomgeving is nog onvoldoende duidelijk in hoeverre blootstelling aan vluchtige organische verbindingen\* die vrijkomen uit benzine, tabaksrook of andere verbrandingsproducten, verf, gestoomde kleding, stoffering of bouwmaterialen bijdragen aan de ontwikkeling van luchtwegovergevoeligheid<sup>211</sup>. Dierexperimenteel zijn er aanwijzingen dat intranasale toediening van bekende laagmoleculaire inhalatieallergenen symptomen van allergische rhinitis kunnen veroorzaken en onder meer een stijging van totaal IgE<sup>212</sup>.

#### Inhalatieallergenen van biologische oorsprong

Diverse inhalatieallergenen afkomstig van dieren of planten spelen een belangrijke rol in de vroege ontwikkeling van astma of allergie<sup>213</sup>. Eenmaal ontstane

---

\* Voorbeelden van vluchtige organische verbindingen zijn: methaan, benzeen, toluen, ethyleen, xylenen, trichloorethyleen, tetrachloorethyleen.

sensibilisatie tegen huisstofmijt of huisdieren is een belangrijke risicofactor voor astma<sup>214,215</sup>. In sommige onderzoeken verhoogde vroege blootstelling aan onder meer huisstofmijt- en katallergeen de kans op sensibilisatie tegen deze allergenen<sup>216-219</sup>. Ook in het Nederlandse PIAMA-onderzoek was er bij kinderen van allergische moeders op vierjarige leeftijd enige toename van piepen na verhoogde blootstelling aan mijt-, hond- en katallergeen<sup>218</sup>. In diverse onderzoeken zijn de effecten van specifieke inhalatieallergenen onderzocht.

*Huisstofmijten.* In Nederlands dwarsdoorsnedeonderzoek was de concentratie huisstofmijtallergeen in stof van textiele vloerbedekking zes tot veertien maal hoger dan in stof van gladde vloerbedekking<sup>220</sup>. Hoge mijtconcentraties in vloerstof waren daarnaast statistisch aantoonbaar gerelateerd aan de leeftijd van de woning en de vloerbedekking, aan het aantal bewoners en aan de afwezigheid van vloerisolatie. In matrassen was de concentratie huisstofmijtallergeen statistisch aantoonbaar lager in woningen met continue mechanische ventilatie.

Prospectief onderzoek naar de effecten van blootstelling aan huisstofmijtallergeen levert tegenstrijdige resultaten op. In een prospectief Taiwanees onderzoek was vroege blootstelling aan huisstofmijtallergeen na drie jaar wel gerelateerd aan constitutioneel eczeem, maar niet aan astma<sup>221</sup>. In een Europees multicenter geboortecohortonderzoek werd geen relatie gevonden tussen vroege blootstelling aan huisstofmijtallergeen en piepen op de borst op vierjarige leeftijd<sup>222</sup>. In de Verenigde Staten werd in een klein geboortecohort met verhoogd navelstreng IgE geen relatie gevonden tussen vroege blootstelling aan mijtallergeen en astma of bronchiale hyperreactiviteit op zevenjarige leeftijd<sup>223</sup>. De commissie concludeert dat vroege blootstelling aan huisstofmijtallergeen mogelijk de kans op constitutioneel eczeem verhoogt, maar dat er voor de eerste levensjaren geen aanwijzingen zijn voor een verhoogde kans op astmaklachten.

*Huisdieren.* Onderzoek naar de rol van huisdierallergenen levert ook tegenstrijdige resultaten op. In diverse retrospectieve en dwarsdoorsnede-onderzoeken wordt een beschermend effect gerapporteerd van het houden van huisdieren tegen kenmerken van astma en allergie<sup>224-231</sup>. Anderzijds melden twee grootschalige dwarsdoorsnede-onderzoeken in de Verenigde Staten een nadelig effect van de aanwezigheid van huisdieren of een huisdierallergie op kenmerken van astma<sup>232,233</sup>. De effecten verschillen ook per soort huisdier. Zo bleek uit de grote European Community Respiratory Health Survey (n = 18.530) dat het opgroeien in een gezin met katten het risico op (allergisch) astma verhoogde bij gesensibiliseerde personen, vooral als ze waren opgegroeid in een woonomgeving waar verder weinig katten voorkwamen<sup>234</sup>. Bij niet gesensibiliseerde personen verhoogde het houden van honden juist de kans op (niet-allergisch) astma, maar vermin-

derde dat de kans op hooikoorts. Dat laatste past bij de veronderstelling dat een hoge achtergrondblootstelling tolerantie kan induceren voor allergische aandoeningen<sup>235</sup>.

Het feit dat in veel huishoudens met een allergisch gezinslid al maatregelen zijn genomen om blootstelling aan allergenen te mijden, vermindert de informatiewaarde van retrospectief of dwarsdoorsnede-onderzoek (omgekeerde causaliteit)<sup>227,236-240</sup>. Daarom onderstreept de commissie de behoefte aan prospectief onderzoek. Maar ook in prospectief onderzoek kan niet worden uitgesloten dat de blootstelling aan huisdierallergenen in gezinnen met een allergische constitutie lager is<sup>241</sup>. Een kind met een verhoogd risico op allergie komt vaker terecht in een omgeving met relatief lage concentraties allergeen<sup>238,242</sup>. Ouders met een belaste familieanamnese hebben bijvoorbeeld minder huisdieren in huis.

Een aantal prospectieve onderzoeken toont een beschermend effect van contact met huisdieren of huisdierallergeen tegen sensibilisatie, constitutioneel eczeem of piepen op de borst<sup>243-246</sup>. In een cohortonderzoek in Boston remde de aanwezigheid van een kat of hond in huis gedurende de eerste vier jaar het ontstaan van astmaklachten (piepen), terwijl een hoge concentratie van bacteriële endotoxinen in huisstof dat risico juist verhoogde<sup>190</sup>. Dit pleit voor een onafhankelijk en tegengesteld effect van contact met huisdieren en blootstelling aan endotoxinen. Het houden van huisdieren is immers niet alleen een indicator voor blootstelling aan huisdierallergeen, maar ook voor blootstelling aan endotoxinen. In het Zweedse BAMSE-geboortecohortonderzoek verminderde de aanwezigheid van een hond in huis na vier jaar de kans op sensibilisatie tegen inhalatieallergenen en astma<sup>247</sup>. De aanwezigheid van een kat verhoogde de kans op sensibilisatie tegen kattenallergeen, maar verlaagde de kans op astma niet. In een ander Zweeds geboortecohort was gedurende de eerste vier levensjaren enige bescherming te zien van het houden van een hond tegen de ontwikkeling van pollenallergie en piepen<sup>248</sup>. In een Deens multicenter geboortecohortonderzoek trad bij kinderen die werden geboren in een gezin met huisdieren in de eerste achttien maanden minder constitutioneel eczeem op<sup>249</sup>. In een geboortecohortonderzoek in Wisconsin remde het houden van een hond zowel de ontwikkeling van sensibilisatie als van constitutioneel eczeem in het eerste levensjaar<sup>250</sup>. Dit effect ging samen met een hogere immunrespons, gemeten als interleukine- en cytokinesecretie, die de ontwikkeling van allergie zou tegengaan. Een klein Engels geboortecohortonderzoek suggereerde dat de kans op sensibilisatie en astma stijgt na vroege blootstelling aan katallergeen in relatief lage concentraties, maar daalt bij verder oplopende concentraties, vooral bij kinderen met een erfelijke belasting<sup>251</sup>.

In ander prospectief opgezet onderzoek werd geen beschermend effect gevonden<sup>252-254</sup>. Het Europese ‘multicenter’ geboortecohortonderzoek rapporteerde bijvoorbeeld een relatie tussen vroege blootstelling aan allergeen van katten en piepen op de borst op vierjarige leeftijd, zij het vooral bij kinderen van wie de moeder zelf astma had<sup>222</sup>. In de Duitse prospectieve Multicentre Allergy Study (MAS) was sensibilisatie tegen allergeen van katten tot op de leeftijd van zeven jaar duidelijk geassocieerd met piepen en bronchiale hyperreactiviteit<sup>219</sup>.

Een overzichtsartikel uit 2005 concludeerde dat kinderen die opgroeien in een huishouden met huisdieren een zodanige immunreactie vertonen dat ze minder snel allergisch worden<sup>255</sup>. Aangezien contact met huisdieren echter niet in alle onderzoeken beschermd tegen kenmerken van astma of allergie, en ook zelden goed is gecontroleerd voor het feit dat in veel huishoudens met een allergisch gezinslid geen huisdieren (meer) aanwezig zijn, vindt de commissie de aanwijzingen onvoldoende eenduidig om aan te bevelen wel of geen huisdieren te houden ter preventie van allergische aandoeningen.

*Ongedierte.* Sensibilisatie tegen ongedierteallergenen, zoals van muizen en kakkerlakken, is in de Verenigde Staten een risicofactor voor kenmerken van astma<sup>256,257</sup>. Dwarsdoorsnede-onderzoek van navelstrengbloed bij 167 pasgeborenen in de binnenstad van New York toonde aan dat ruim de helft van deze kinderen al tijdens de zwangerschap was gesensibiliseerd tegen kakkerlakken en een derde tegen muizen<sup>258</sup>. Een prospectief onderzoek in Boston liet zien dat vroege blootstelling aan allergeen van de kakkerlak was geassocieerd met vaker piepen op de borst in het eerste levensjaar<sup>257</sup>. Dit gold ook wanneer er muizen in huis waren. In Amerikaanse binnensteden is bijna 70 procent van de kinderen met matig tot ernstig astma gesensibiliseerd tegen kakkerlakken<sup>259</sup>. Blootstelling aan kakkerlakallergenen leidde bij hen tot statistisch aantoonbaar vaker astmaklachten, en draagt meer bij tot de astmamorbiditeit dan blootstelling aan allergenen van huisstofmijten of huisdieren.

In Nederlands onderzoek werd de IgE status tegen een aantal allergenen onderzocht bij 46 ouder-kind paren bij wie recent kakkerlakken waren bestreden<sup>260</sup>. In 44 procent van de 46 woningen was kakkerlakkenallergeen nog aantoonbaar. Zeven volwassenen en één van de kinderen hadden een verhoogd IgE tegen de Duitse kakkerlak. In hetzelfde onderzoek werd de IgE status onderzocht bij drie groepen kinderen (n=76) zonder voorgeschiedenis van kakkerlakken in hun woning. Vier procent van de kinderen zonder luchtwegklachten, 16 procent van de kinderen met luchtwegklachten en 48 procent van de kinderen met twee of meer verhoogde IgE concentraties hadden een verhoogd IgE tegen

de kakkerlak. Zestien van de achttien kinderen met een verhoogde IgE tegen de kakkerlak hadden ook een verhoogd IgE tegen de huisstofmijt.

*Schimmels.* Slechts enkele onderzoeken hebben de invloed bestudeerd van schimmelallergenen op sensibilisatie en astmaklachten. In het Boston-cohort werd een verband gevonden tussen de concentratie van een aantal specifieke schimmelsporen in de lucht en het vaker optreden van aandoeningen van de lagere luchtwegen in het eerste levensjaar<sup>261</sup>. In een Australisch cohortonderzoek ging een toename van de hoeveelheid schimmelsporen in de binnenlucht gepaard met een toename in de frequentie van astma-aanvallen en sensibilisatie<sup>262</sup>. In een Nederlands onderzoek onder 137 'atopische' kinderen van vijf maanden tot 14 jaar bedroeg de prevalentie van sensibilisatie tegen schimmels, waaronder *Alternaria* en *Cladosporium*, 14-18 procent<sup>263</sup>. De verdeling was leeftijdsafhankelijk met een maximum op 7,8 jaar. In een Fins onderzoek onder patiënten met allergische klachten was nog geen drie procent gesensibiliseerd tegen *Alternaria* en *Cladosporium*<sup>264</sup>. Deze sensibilisatie trad vooral op bij mensen die tegen meerdere allergenen gesensibiliseerd waren.

*Pollen.* Voor pollen van berken werd een associatie gevonden tussen hoge blootstelling vlak na de zwangerschap en sensibilisatie tegen berkenpollen op kleuterleeftijd, en een vaker optreden van aan pollen en huisdieren gerelateerd astma<sup>265</sup>. Pollenallergie van de moeder was daarbij een belangrijker factor dan de blootstelling van het kind zelf<sup>266</sup>. Nederlands onderzoek heeft reeds in 1990 en 1992 voor drie seizoengebonden allergenen (berkenpollen, graspollen en huisstofmijten) aangetoond dat geboorte in de periode drie maanden voorafgaand aan de piek in allergeenconcentraties een verhoogd risico geeft op sensibilisatie<sup>100,267</sup>.

Recent zijn er voorzichtige aanwijzingen voor een toename van het aantal ambrosiapollen\* in Nederland<sup>268</sup>. Aangezien deze pollen vooral in september en oktober worden verspreid en de allergeniciteit enkele malen sterker is dan die van graspollen, zou een verdere verspreiding van deze plant onder invloed van de recente warme nazomers een verlenging van het hooikoortsseizoen kunnen geven. Ook meer in het algemeen zou klimaatverandering een toename van pollen en allergische aandoeningen teweeg kunnen brengen<sup>269,270</sup>.

---

\* Ambrosia: een uit Noord-Amerika afkomstige, en zich nu in Europa verspreidende plant, die behoort tot de Compositiefamilie en wereldwijd de belangrijkste veroorzaker is van hooikoorts.

---

Samengevat leidt vroege blootstelling aan inhalatie-allergenen niet in alle gevallen tot een verhoogd risico op sensibilisatie. De dosis-respons relatie is ook niet voor elk allergeen hetzelfde. De relatie tussen blootstelling aan allergeen en het ontstaan van astma is nog minder direct. De eventuele beschermende werking die zou uitgaan van een hoge blootstelling aan dierallergenen is te zwak onderbouwd om het advies te geven op jonge leeftijd dieren te introduceren. Evident is dat een eenmaal ontstane sensibilisatie een belangrijke risicofactor is voor het ontstaan van astma en dat hoge blootstelling aan allergeen dan ongewenst is. Echter, de gedachtegang dat verhoogde blootstelling leidt tot een verhoogd risico op sensibilisatie en vervolgens tot een verhoogd risico op astma is te simpel gebleken.

### Voedselallergenen

Voedselallergenen komen uitgebreid aan bod in een recent ander advies van de Gezondheidsraad<sup>13</sup>. Daarom beperkt de commissie zich hier tot de vraag in hoeverre het optreden van voedselallergie op jeugdige leeftijd (veelal koemelk- en kippenewitallergie) samenhangt met het ontstaan van luchtwegallergie en astma op latere leeftijd. De vroege ontwikkeling van allergie tegen koemelk en ei, en de daaropvolgende ontwikkeling van luchtwegallergie en astma wordt wel de ‘allergische mars’ of ‘atopische mars’ genoemd<sup>271</sup>. In de prospectieve Multicentre Allergy Study (MAS) werd gerapporteerd dat kinderen die op eenjarige leeftijd tegen kippenei waren gesensibiliseerd, een verhoogde kans hadden op het ontwikkelen van sensibilisatie tegen inhalatieallergenen in de daarop volgende twee jaar<sup>272</sup>. In een geboortecohort van 2600 Australische kinderen verhoogde de introductie van voedselallergenen vóór de leeftijd van vier maanden de kans op astma op de leeftijd van 6 jaar met 35 procent<sup>273</sup>. In een Fins onderzoek onder kinderen bij wie op zuigelingenleeftijd de diagnose voedselallergie was gesteld, was de incidentie van astma, allergische rhinitis en eczeem op de leeftijd van 10 jaar drie tot vier maal hoger dan onder controlekinderen<sup>274</sup>. Onlangs verschenen ook de resultaten van een langdurige follow-up van Finse kinderen die op een leeftijd van zeven maanden een klinisch bevestigde koemelkallergie hadden<sup>275</sup>. Op een mediane leeftijd van 8,6 jaar waren kinderen met vroege allergie voor koemelk veel vaker gesensibiliseerd tegen inhalatieallergenen en hadden zij ook veel vaker astma, hooikoorts en constitutioneel eczeem dan controlekinderen. Deze uitkomsten waren onafhankelijk van de aanwezigheid van astma of allergie bij de ouders.

---

### 5.3.3 *Borstvoeding*

Het uitsluitend geven van borstvoeding (zonder bijvoeding) gedurende ten minste drie tot vier maanden remt de eerste jaren het ontstaan van sensibilisatie, constitutioneel eczeem of astma. Dat is de conclusie van een groot aantal meta-analyses en overzichtsartikelen over diverse grote, goed opgezette geboortecohortonderzoeken, waaronder het Nederlandse PIAMA-onderzoek<sup>276-283</sup>. Dit effect is veelal sterker voor kinderen met een atopische constitutie. Het zes maanden of langer geven van uitsluitend borstvoeding zou geen aantoonbaar sterker beschermend effect hebben tegen het ontstaan van constitutioneel eczeem en astma dan het geven van uitsluitend borstvoeding gedurende drie tot vier maanden<sup>284</sup>.

Over de duur van het effect bestaat nog onduidelijkheid. In een Duits geboortecohortonderzoek (n=1314) nam de prevalentie van constitutioneel eczeem in de eerste zeven jaar statistisch significant toe: met drie procent voor elke extra maand borstvoeding<sup>285</sup>. In dit onderzoek was gecorrigeerd voor de aanwezigheid van allergische aandoeningen bij de ouders, een factor die de duur van de borstvoeding beïnvloedde. Ook de resultaten van een langdurig prospectief onderzoek in Nieuw-Zeeland suggereren dat borstgevoede kinderen op latere leeftijd een toename van allergische aandoeningen ondervinden<sup>286</sup>. Ook in dit onderzoek was het effect van borstvoeding niet toe te schrijven aan astma of allergie bij de ouders. Zowel de duur als de exclusiviteit van borstvoeding waren in dit onderzoek overigens onvoldoende gedefinieerd<sup>287</sup>.

Hoewel er twijfel bestaat over de duur van het effect, concludeert de commissie dat het aannemelijk is dat het geven van ten minste drie tot vier maanden uitsluitend borstvoeding de kans verkleint op het krijgen van astma en allergische aandoeningen.

---

### 5.3.4 *Voedingsgewoonten*

Voeding is één van de factoren die een rol kan spelen bij de ontwikkeling en verergering van astma<sup>288-293</sup>.

Antioxidanten spelen een belangrijke rol bij de bescherming van het luchtwegepitheel tegen schade door oxidatieve stress<sup>292</sup>. Er is een vrij consistente bewijskracht voor een beschermend effect van groente en fruit tegen astma bij kinderen. Bij volwassenen zijn de gunstige effecten vooral geobserveerd voor de longfunctie, en minder voor andere indicatoren van astma. Het is niet duidelijk of de gunstige effecten van de inname van groente en fruit toegeschreven moeten

---

worden aan de specifieke antioxidanten die daarin aanwezig zijn, zoals vitamine C, of aan een gezonde leefstijl die vaak gepaard gaat met een hoge inname van groente en fruit.

Het is biologisch plausibel dat de inname van visvetzuren (n-3 vetzuren) een gunstig effect heeft op de immuunregulatie en ontstekingsprocessen tegengaat<sup>294</sup>. De bewijskracht uit epidemiologische onderzoeken is echter nog te gering om dit met voldoende zekerheid vast te stellen<sup>293</sup>.

Over de mogelijk schadelijke effecten van de inname van margarine of andere plantaardige voedingsmiddelen met hoge concentraties n-6 vetzuren of transvetzuren worden nog steeds tegenstrijdige bevindingen gepubliceerd<sup>293</sup>. De meest consistente waarneming over de inname van vette voedingsmiddelen is dat de consumptie van volle melk en roomboter door kinderen wordt geassocieerd met het minder vaak optreden van astmasymptomen dan bij de consumptie van halfvolle zuivelproducten<sup>295,296</sup>.

De inname van zout (natriumchloride) bevordert de contractie van de gladde spieren en kan zo vooral bij astmatici een verergering van de bronchiale hyperreactiviteit en van de symptomen veroorzaken<sup>297</sup>. In de meeste dwarsdoorsnede- en patiënt-controle onderzoeken werd echter geen associatie aangetoond met zoutinname<sup>293</sup>. In interventieonderzoek bij astmapatiënten werd wel een licht schadelijk effect op bronchiale hyperreactiviteit gerapporteerd (zie 6.1.2).

De commissie concludeert dat er aanwijzingen zijn voor een beschermende rol van voedingsstoffen in groenten en fruit tegen het ontstaan van astma en allergie. De invloed van vetten en van zout is minder duidelijk. Volgens de commissie zijn er onvoldoende aanwijzingen om het gebruik van bepaalde voedings-supplementen te adviseren ter preventie van astma of allergie.

---

### 5.3.5 Overgewicht

Er zijn enkele aanwijzingen dat overgewicht bijdraagt aan het ontstaan van astma<sup>298</sup>.

In een grootschalig dwarsdoorsnede-onderzoek in de Verenigde Staten (NHANES<sup>\*</sup>) onder kinderen van 4 tot 17 jaar werd een verband gevonden tussen lichaamsgewicht en het optreden van astma, maar geen verband tussen lichaamsgewicht en sensibilisatie<sup>299</sup>. In het ISAAC-onderzoek<sup>\*\*</sup> in Zweden onder kinderen van 10 tot 11 jaar was overgewicht wel geassocieerd met sensibilisatie<sup>224</sup>.

---

\* NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey.

\*\* ISAAC: International Study of Asthma and Allergy in Children.

---

Ook diverse prospectieve onderzoeken tonen aan dat overgewicht de kans op astma vergroot<sup>300</sup>. Dit verband is bij kinderen en volwassenen aangetoond en er is rekening gehouden met diverse versturende factoren, zoals voeding en hormoongebruik. Het verband is sterker voor vrouwen dan voor mannen. Zo hadden in twee prospectieve cohorten van schoolkinderen in de Verenigde Staten vooral meisjes met overgewicht een groter risico om astma te ontwikkelen en vertoonden ze een verhoogde bronchiale hyperreactiviteit in hun vroege adolescentie<sup>301,302</sup>. In een geboortecohortonderzoek in Australië werd op zesjarige leeftijd een verband gevonden tussen een hoog lichaamsgewicht en kenmerken van astma<sup>303</sup>. Een recente meta-analyse toont aan dat een hoog lichaamsgewicht bij geboorte en tijdens de jeugd de kans op astma vergroot<sup>304</sup>. Een hoog lichaamsgewicht bij kinderen zou de kans op astma met 50 procent vergroten.

De relatie tussen overgewicht en astma is complex. Deels is deze relatie mogelijk te verklaren door een versterkte immuunrespons door een verhoogde productie van ontstekingsmediatoren als gevolg van de grotere hoeveelheid vetweefsel<sup>305,306</sup>. Andere mogelijk van belang zijnde factoren zijn gemeenschappelijke genen, geslachtshormonen, voedingsfactoren tijdens de zwangerschap en een verminderde longfunctie. In een recent overzichtsartikel wordt een oorzakelijke relatie tussen overgewicht bij kinderen en astma overigens in twijfel getrokken, omdat de resultaten mogelijk ook toe te schrijven zijn aan overrapportage of overdiagnostiek van astmaklachten bij dikke kinderen<sup>307</sup>.

---

### 5.3.6 *Vroeggeboorte en laag geboortegewicht*

Verscheidene soorten onderzoeken melden dat kinderen die te vroeg zijn geboren (prematuren) of met een geboortegewicht dat te laag is voor de zwangerschapsduur (dysmaturen) een verhoogd risico lopen op symptomen van astma<sup>95,308-314</sup>. Deze symptomen worden vooral geconstateerd tijdens luchtweginfecties. Andere onderzoeken laten geen verband met astmasymptomen zien of vinden juist een omgekeerd verband<sup>315-319</sup>. In enkele geboortecohortonderzoeken is het risico op sensibilisatie en allergische aandoeningen verlaagd bij vroeggeborenen en verhoogd bij een hoger geboortegewicht of langere zwangerschapsduur<sup>314,320,321</sup>. Een overzichtsartikel uit 2005 concludeert dat vroeggeboorte en een laag geboortegewicht wel risicofactoren zijn voor piepen bij jonge kinderen, maar dat het nog onduidelijk is of het ook risicofactoren zijn voor allergisch astma bij schoolkinderen en adolescenten<sup>136</sup>.

Sommige astmakenmerken, zoals reversibele luchtwegobstructie en bronchiale hyperreactiviteit, kunnen persisteren tot de adolescentie en zijn afhankelijk

---

van de mate van prematuriteit<sup>95</sup>. Een Nederlands prospectief onderzoek naar de langetermijnevolgen van vroeggeboorte van minder dan 32 weken of een geboortegewicht van minder dan 1500 gram (POPS\*) laat zien dat op de leeftijd van 19 jaar de prevalentie van astma, piepen op de borst en inspanningsgeïnduceerde kortademigheid twee tot vijfmaal hoger was dan in de algemene populatie<sup>322</sup>. Allergie kwam daarentegen minder frequent voor<sup>314</sup>. Volgens een recent Nederlands overzichtsartikel blijft het onduidelijk welke (immunologische) mechanismen bijdragen aan een relatie tussen de foetale groei en de ontwikkeling van astma<sup>323</sup>.

---

### 5.3.7 *Buitenluchtverontreiniging*

Onderzoek naar de gezondheidseffecten van buitenluchtverontreiniging heeft zich in het verleden vooral geconcentreerd op episodes van luchtverontreiniging (smog) en concentreert zich de laatste jaren meer op verkeersgerelateerde luchtverontreiniging. Onderzoek naar de effecten van andere, veelal specifiek lokale, bronnen van luchtverontreiniging bespreekt de commissie hier niet, omdat het lastiger is om daar algemeen geldende conclusies aan te verbinden.

Nederlands dwarsdoorsnede-onderzoek onder kinderen die bij drukke snelwegen wonen, liet zien dat chronische luchtwegsymptomen en longfunctieafwijkingen samenhangen met de intensiteit van het vrachtverkeer en daarmee gepaard gaande luchtverontreiniging<sup>324,325</sup>. De luchtwegsymptomen waren vooral verhoogd bij gesensibiliseerde kinderen en kinderen met bronchiale hyperreactiviteit<sup>326</sup>. Ook in buitenlands onderzoek rapporteren kinderen die langs drukke wegen wonen meer luchtwegklachten en astma<sup>327-331</sup>. In Nederland meldden ook volwassenen vaker luchtwegklachten als zij aan een straat met verhoogde concentraties verkeersgerelateerde luchtverontreiniging woonden dan volwassenen voor wie dit niet gold<sup>332</sup>. Een Duits onderzoek gaf een vergelijkbaar resultaat<sup>333</sup>.

In Californië werden grote groepen schoolkinderen in twaalf verschillende steden gevolgd<sup>334,335</sup>. Kinderen met astma ontwikkelden meer chronische klachten van de lagere luchtwegen als ze aan luchtverontreiniging waren blootgesteld<sup>336</sup>. Dit verband was het sterkst voor stikstofdioxide, maar werd ook gemeld voor fijn stof. De effecten waren groter dan bij eerdere dwarsdoorsnede-onderzoeken<sup>337</sup>. Negatieve effecten op de ontwikkeling van de longfunctie waren in dit cohort al waarneembaar bij blootstelling aan gangbare concentraties van diverse buitenluchtcomponenten<sup>338-340</sup>. In hetzelfde cohort waren negatieve

---

\* POPS: Project On Preterm and Small for gestational age children.

---

effecten op de ontwikkeling van de longfunctie waarneembaar bij kinderen die binnen 500 meter van een snelweg woonden, vergeleken met kinderen die op minstens 1500 meter van een snelweg woonden<sup>341</sup>. Ook de resultaten van de Inner-City Asthma Study tonen aan dat blootstelling aan concentraties onder de Amerikaanse luchtkwaliteitsnormen kan leiden tot een toename van luchtwegklachten en een verminderde longfunctie bij kinderen met astma<sup>342</sup>.

In het kader van het internationale, prospectieve TRAPCA-onderzoek\* werd een gedetailleerde schatting gemaakt van de blootstelling van de deelnemende kinderen aan componenten van verkeersgerelateerde luchtverontreiniging: stikstofdioxide, fijn stof (PM<sub>2,5</sub>\*\* ) en roet<sup>343-345</sup>. Vervolgens is de relatie bekeken tussen de geschatte blootstelling en luchtwegklachten. In het Duitse geboortecohort werd alleen een verband aangetoond tussen de geschatte verkeersgerelateerde concentratie stikstofdioxide en PM<sub>2,5</sub> op het geboorteadres en 'hoesten zonder infectie' in het eerste levensjaar, maar niet met een doktersdiagnose astma<sup>346</sup>. Het Nederlandse PIAMA-cohort toonde in de eerste vier levensjaren een verband tussen een verhoogde blootstelling aan verkeersgerelateerde luchtverontreiniging en astmaklachten (vooral piepen op de borst), een doktersdiagnose astma en luchtweginfecties<sup>347-349</sup>. In eerder onderzoek zijn ook verbanden aangetoond met het voorkomen van allergische rhinitis<sup>350-352</sup>. In een overzichtsartikel wordt geconcludeerd dat de relatie tussen langdurige blootstelling aan verkeersgerelateerde luchtverontreiniging en niet-allergische luchtwegklachten en -aandoeningen consistent is dan die voor het ontstaan van allergische klachten en aandoeningen<sup>353</sup>. Een ander overzichtsartikel concludeert dat er overtuigende aanwijzingen zijn dat mensen met een aanleg voor astma eerder symptomen ondervinden door blootstelling aan buitenluchtverontreiniging dan mensen zonder deze predispositie<sup>354</sup>.

Zomersmog (ozon) kan ook het ontstaan van astma beïnvloeden. In gebieden met hoge ozonconcentraties was het risico om binnen vijf jaar astma te ontwikkelen ruim driemaal groter voor kinderen die drie of meer buitensporten beoefenden (n=29) dan voor kinderen die geen sport beoefenden (n=104)<sup>355</sup>. In de gebieden met lage ozonconcentraties had het buitensporten geen effect. Andere componenten in de buitenlucht hadden geen invloed op de relatie tussen buitensport en de ontwikkeling van astma. De auteurs concluderen dat blootstelling aan ozon in combinatie met zware inspanning buitenshuis bijdraagt aan de ontwikkeling van astma bij kinderen.

---

\* TRAPCA: Traffic Related Air Pollution on Childhood Asthma.

\*\* PM<sub>2,5</sub>: deeltjes met een mediane aerodynamische diameter kleiner dan 2.5 µm.

---

---

### 5.3.8 Binnenluchtverontreiniging

Diverse omgevingsfactoren in het binnenmilieu zijn al behandeld: allergenen van huisdieren en huisstofmijten, schimmelcomponenten en bacteriële endotoxinen. Maar ook vocht, tabaksrook en diverse (andere) chemische stoffen in de binnenlucht hebben invloed op astma en allergie.

#### Vocht binnenshuis

Verskillende dwarsdoorsnede-onderzoeken laten zien dat het wonen in een vochtig huis samenhangt met het vaker optreden van astmaklachten, zowel bij kinderen als volwassenen<sup>38,356-362</sup>. In één van deze onderzoeken was dit verband ook aanwezig als werd gecorrigeerd voor de concentratie huisstofmijt-allergeen<sup>359</sup>.

In Nederlands patiënt-controle onderzoek rapporteerden de ouders van kinderen met astmaklachten vaker schimmelgroei en vochtplekken in de woning dan deelnemers uit de controlegroep<sup>363,364</sup>. Degenen die gesensibiliseerd waren tegen huisstofmijt of schimmel bleken vaker vochtverschijnselen te rapporteren. In een Brits patiënt-controle onderzoek werd eveneens een verband gevonden tussen de vochtconcentratie in woningen en de ernst van de astmaklachten, vooral bij gesensibiliseerde patiënten<sup>365</sup>. Deze resultaten pleiten voor een oorzakelijke rol voor huisstofmijten en schimmels, die immers in vochtige omstandigheden beter gedijen.

Er is nog maar zeer weinig prospectief onderzoek verricht. In een cohort van bijna tweeduizend Finse kinderen werd een positief verband gerapporteerd tussen de aanwezigheid van schimmelgeur in woningen en de incidentie van astma tot de leeftijd van zeven jaar<sup>366</sup>. Ook in het Zweedse geboortecohort BAMSE werd een verband gevonden tussen het aantal 'vochtverschijnselen' in huis en het optreden van herhaaldelijk piepen op de borst<sup>367</sup>.

#### Tabaksrook

De belangrijkste vorm van binnenluchtverontreiniging is tabaksrook. In het Gezondheidsraadadvies *Volksgezondheidsschade door passief roken* uit 2003 worden de resultaten van een aantal meta-analyses beschreven, waaruit blijkt dat het roken door de ouders, en vooral door de moeder, bij hun kinderen op latere leeftijd een verhoogd risico op astma geeft van 20 tot 45 procent<sup>368</sup>. Dit betrof zowel prenatale blootstelling aan tabaksrook als het meerroken met de ouders in eerste levensjaren.

### Stikstofoxiden

Nederlands onderzoek naar de effecten van stikstofoxiden binnenshuis of het koken op gas op het optreden van symptomen van astma bij kinderen gaf weinig aanleiding tot verontrusting<sup>369-371</sup>. Wel zijn er enige aanwijzingen voor een versterkte bronchiale hyperreactiviteit bij volwassenen, in het bijzonder bij gesensibiliseerde personen<sup>372,373</sup>. Enkele buitenlandse geboortecohorten nopen tot voorzichtigheid: blootstelling aan stikstofdioxide verhoogde de frequentie van astmasymptomen bij jonge kinderen, vooral in combinatie met blootstelling aan tabaksrook<sup>374-376</sup>. Mogelijk speelt ook salpeterigzuur (HONO) een rol<sup>377,378</sup>.

### Vluchtige organische stoffen

Het verband tussen blootstelling aan vluchtige organische stoffen in het binnenmilieu en astma of allergie is tot nu toe alleen in dwarsdoorsnede- of patiëntcontrole-onderzoek onderzocht. Twee dwarsdoorsnede-onderzoeken in Finland en Rusland rapporteren een verband tussen de aanwezigheid van kunststof wandbekleding, (andere) nieuwe oppervlaktmaterialen en astma of allergie<sup>379,380</sup>. Daarbij is rekening gehouden met diverse versturende factoren. De resultaten van vier patiëntcontrole onderzoeken in Engeland, Finland, Zweden en Australië zijn niet eenduidig<sup>365,381-383</sup>. Recent werd in een grootschalig dwarsdoorsnedeonderzoek in de Verenigde Staten (NHANES\*) een verband gevonden tussen de persoonlijke blootstelling aan vluchtige organische stoffen en een doktersdiagnose astma en aanvallen van piepen<sup>384</sup>. Gezien de methodologische problemen in dit soort onderzoeken is te verwachten dat prospectieve onderzoeken een informatiever antwoord kunnen geven op de vraag of de gewoonlijk relatief lage blootstelling aan vluchtige organische stoffen in woningen een risicofactor voor astma kan zijn<sup>385</sup>.

### Chloorverbindingen in de lucht van overdekte zwembaden

Belgische onderzoekers rapporteerden een verband tussen het zwemmen in overdekte zwembaden en het vaker optreden van kenmerken van astma<sup>386-390</sup>. Zij veronderstellen dat chloorverbindingen in de lucht van zwembaden het ontstaan van astma bevorderen. De conclusies zijn echter bekritiseerd, onder meer vanwege de onvolledige correctie voor versturende factoren<sup>391</sup>. Wel hebben de resultaten ook in Nederland tot bezorgdheid geleid over de luchtkwaliteit in zwembaden. In Nederlandse zwembaden is het gebruik van chloor verplicht voor de desinfectie van het badwater<sup>392</sup>. Mede op basis van een literatuuronderzoek achtten Nederlandse onderzoekers het weliswaar aannemelijk dat een verhoogde blootstelling

---

\* NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey.

aan irritantia, waaronder chloorverbindingen, een verergering kan geven van reeds bestaande astma, maar niet dat een dergelijke blootstelling ook het ontstaan van astma kan bevorderen.

Recent rapporteerden Duitse onderzoekers een hogere prevalentie van hooikoorts bij volwassenen die, vooral op schoolleeftijd, vaak naar een zwembad gingen. Zij veronderstellen dat de schade aan het luchtwegepitheel door chloorverbindingen de inwendige blootstelling aan allergenen kan faciliteren<sup>393</sup>. Italiaanse onderzoekers rapporteerden evenwel dat de concentratie stikstofmonoxide in uitademingslucht van 100 kinderen die één tot twee uur per week een overdekt zwembad bezochten niet was verhoogd vergeleken bij die van 141 kinderen die niet geregeld een overdekt zwembad bezochten<sup>394</sup>. Zij concluderen dat intermitterende blootstellingen aan chloorverbindingen geen luchtwegontsteking veroorzaken, als vroeg kenmerk van astma.

De commissie concludeert dat er op dit moment onvoldoende aanwijzingen zijn voor een verband tussen blootstelling aan chloorverbindingen en het ontstaan van astma om kinderen af te raden in overdekte zwembaden te zwemmen. Wel acht zij het van belang om ouders van astmatische kinderen te informeren over de mogelijkheid dat de astmaklachten verergeren door sterke prikkels, zoals die van chloorverbindingen.

#### Overige luchtwegprikkelers

Sommige mensen reageren overgevoelig op blootstelling aan scherp omschreven prikkels: zij vertonen dan objectief reproduceerbare symptomen en verschijnselen in een dosis die wordt getolereerd door normale personen<sup>24</sup>. Blootstelling aan luchtwegprikkelers heeft veelal een direct irriterende invloed op de luchtwegen, maar zou ook het ontstaan en verloop kunnen bevorderen van allergische reacties op allergenen<sup>395</sup>. Door de schade aan het luchtwegepitheel dringen allergenen mogelijk gemakkelijker het lichaam binnen.

---

#### 5.3.9 *Combinatie van omgevingsfactoren*

De resultaten van onderzoek naar de invloed van afzonderlijke risicofactoren op het ontstaan van astma en allergie zijn niet eenduidig. Afgezien van passief roken en sensibilisatie tegen huisstofmijt of huisdieren springt er geen enkele factor nadrukkelijk uit als belangrijker dan andere. De gevonden effecten zijn zelden sterk: een relatief risico van meer dan een factor twee is zeldzaam. Ook zijn de resultaten van onderzoeken in verschillende populaties niet consistent. Mogelijk is het daarom belangrijk om de aandacht meer te richten op een combinatie van

---

risicofactoren, zoals een ‘westerse leefstijl’<sup>396</sup>. Hiernaar is op dit moment nog maar weinig onderzoek gedaan.

Voorbeelden van (niet experimenteel) onderzoek naar het effect van combinaties van risicofactoren zijn dwarsdoorsnede-onderzoeken in Zweden en China en een Amerikaans prospectief onderzoek<sup>397-400</sup>. In een van de Zweedse dwarsdoorsnede-onderzoeken onder astmatische peuters werd het risico op sensibilisatie tegen kattenallergeen door blootstelling aan kattenallergeen binnenshuis versterkt door het roken van de ouders en de vochtverschijnselen van de woning<sup>397</sup>. De aanwezigheid van alle drie risicofactoren gaf een 42 maal verhoogd risico op sensibilisatie. In een Zweedse variant van het ISAAC-onderzoek\* hadden schoolkinderen met astma in de familie, die tevens een rokende moeder hadden en vochtverschijnselen in de woning, een 13 maal verhoogd risico op niet-allergisch astma<sup>398</sup>. Een ander informatief voorbeeld van onderzoek naar een combinatie van risicofactoren is een dwarsdoorsnede-onderzoek in China, waarin een combinatie van acht zeer uiteenlopende factoren het verschil van 40 procent in de prevalentie van allergische aandoeningen tussen een drietal Chinese steden geheel kon verklaren<sup>399</sup>. De commissie acht deze opzet ook waardevol voor toekomstig Nederlands onderzoek. Ook in geboortecohortonderzoek kan de invloed van combinaties van risicofactoren in leefstijl en leefomgeving in de eerste levensjaren goed worden onderzocht op het later ontstaan van astma en sensibilisatie. Een voorbeeld daarvan is een Californisch cohortonderzoek, waarin het effect van luchtverontreiniging op luchtwegklachten bij astmatische kinderen werd versterkt door het houden van honden<sup>400</sup>. Voorbeelden van interventieonderzoeken worden besproken in hoofdstuk 6.

Het aandeel van verschillende omgevingsfactoren in het ontstaan van astma of allergie kan worden uitgedrukt in zogenoemde populatie attributieve risico’s (PAR)<sup>401</sup>. Hiervoor dient het relatieve risico van de factor bekend te zijn en de proportie van de bevolking met een voldoende hoge (kritische) blootstelling aan de factor om daarvan effecten te verwachten. Een PAR-berekening kan behulpzaam zijn bij de prioritering van interventies. In een overzichtsartikel is het attributieve risico geschat van een aantal omgevingsfactoren op de ontwikkeling van astma en allergie in de bevolking van de Verenigde Staten<sup>402</sup>. De auteurs concludeerden dat alleen blootstelling aan tabaksrook en huisstofmijt daarin een goed onderbouwde oorzakelijke rol spelen. Allergenen van kakkerlakken, huisdieren en schimmels, een laag geboortegewicht, kleine gezinnen en virale infecties werden aannemelijke risicofactoren geacht. Hun berekende attributieve risico’s heb-

---

\* ISAAC: International Study of Asthma and Allergy in Children.

---

ben een flinke spreiding, vooral omdat de proportie van de bevolking (en van de risicogroepen) met een voldoende hoge blootstelling aan een risicofactor onvoldoende nauwkeurig bekend is en de distributie van de blootstelling aan omgevingsfactoren in plaats en tijd varieert. Dit gebrek aan voldoende exacte gegevens geldt ook voor de Nederlandse bevolking. Mede omdat de resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de invloed van individuele factoren niet eenduidig zijn, acht de commissie het weinig informatief om een schatting van de attributieve risico's van individuele omgevingsfactoren voor de Nederlandse bevolking uit te voeren. Het is nog moeilijker om een schatting te geven van de bijdrage van de diverse veranderingen in de tijd in de blootstelling aan omgevingsfactoren aan veranderingen in de prevalentie van astma en allergie.

---

## 5.4 Conclusies

Bij het ontstaan van astma en allergie spelen zowel genetische als omgevingsfactoren een rol. De commissie heeft ervan afgezien om deze nader te kwantificeren. Vaak verschillen de relatief risico's teveel tussen de diverse onderzoeken of zijn de betrouwbaarheidsintervallen te breed om voldoende informatief te zijn.

### Aanleg en immuunsysteem

Al lang is bekend dat astma en allergie een erfelijke component hebben: kinderen van astmatische of allergische ouders hebben meer kans zelf allergie of astma te ontwikkelen dan kinderen van niet astmatische of allergische ouders. Hier is niet één gen voor verantwoordelijk, maar een hele reeks. Om vast te kunnen stellen welke genen in interactie met de omgeving bepalen of en wanneer men astma of allergie ontwikkelt, zijn grote onderzoeken nodig.

### Omgevingsfactoren

Over de omgevingsfactoren die een rol spelen in het ontstaan van astma en allergie is meer bekend.

*Micro-organismen.* De invloed van infecties verschilt per groep van micro-organismen. Enkele onderzoeken suggereren dat bepaalde maagdarminfecties de kans op het ontstaan van allergische aandoeningen verkleinen. Mogelijk speelt de darmflora hierbij een rol. Over de invloed van luchtweginfecties op de ontwikkeling van allergische aandoeningen is weinig bekend. Wel zijn er aanwijzingen dat kinderen die op jonge leeftijd symptomen van een luchtweginfectie met Respiratoir Syncytiaal Virus (RSV) hebben doorgemaakt, op latere leeftijd een

---

grotere kans lopen om astma te ontwikkelen. Er zijn geen aanwijzingen voor een oorzakelijk verband tussen vaccinaties of het gebruik van antibiotica op jonge leeftijd en het ontstaan van allergie of astma.

*Microbiologische componenten.* De relatie tussen blootstelling aan niet-infectieuze microbiologische componenten, zoals bacteriële endotoxinen, in huisstof en astma en allergie is complex. Er zijn aanwijzingen dat endotoxinen allergische sensibilisatie remmen, maar ook dat zij samenhangen met het ontstaan en verergeren van astma. Onlangs zijn belangrijke interacties met specifieke genen gevonden die suggereren dat relaties tussen endotoxinen enerzijds en astma en allergie anderzijds sterk kunnen verschillen tussen personen met verschillende genotypen. Onduidelijk is of endotoxinen hierin zelf een oorzakelijke rol spelen, of dat deze fungeren als indirecte maat voor blootstelling aan andere omgevingsfactoren, zoals bepaalde schimmelcomponenten. De commissie concludeert dat nog onvoldoende duidelijk is in hoeverre niet-allergene microbiologische componenten bescherming kunnen bieden tegen het ontstaan van allergische aandoeningen.

*Allergenen.* Om een bepaalde allergie te ontwikkelen is altijd blootstelling nodig aan specifieke allergenen. Uit prospectief onderzoek waarin blootstelling aan allergenen in de eerste levensfase daadwerkelijk is gemeten, komt naar voren dat er een positieve relatie bestaat tussen blootstelling aan allergeen van vooral huisstofmijten en katten en het optreden van sensibilisatie. In Nederland zijn vooralsnog weinig aanwijzingen dat ongedierteallergenen een belangrijke rol spelen. Alhoewel sensibilisatie en astma samenhangen, is nog onvoldoende bekend wat de invloed is van vroege allergeenblootstelling op het ontstaan van astma. De bijdrage van sensibilisatie tegen schimmelallergenen aan de ontwikkeling van aandoeningen van de luchtwegen is onduidelijk. Wel maakt prospectief onderzoek het aannemelijk dat zuigelingen met een koemelk- of kippeneiwitallergie een grotere kans hebben om op basisschoolleeftijd allergische aandoeningen te ontwikkelen.

*Borstvoeding.* De meeste prospectieve onderzoeken laten een beschermend effect zien van het uitsluitend geven van borstvoeding gedurende ten minste drie tot vier maanden tegen de ontwikkeling van astma en allergie. Dit geldt vooral voor kinderen van ouders met astma of allergie. De resultaten van enkele onderzoeken naar de langere termijn effecten van borstvoeding op de ontwikkeling van astma en allergie zijn niet eenduidig.

*Voedingsgewoonten.* Ook voedingsgewoonten kunnen van invloed zijn op het ontstaan van astma en allergie. Zo zijn er aanwijzingen voor een beschermende werking van voedingsstoffen in groenten en fruit en in vette vis. Van andere vetten en van zout worden daarentegen ook schadelijke effecten gerapporteerd.

*Overgewicht.* Er zijn aanwijzingen dat overgewicht de kans op het ontwikkelen van astma vergroot. De relatie is complex, en de oorzakelijkheid van het verband moet nog nader worden onderbouwd.

*Vroeggeboorte.* Vroeggeboorte geeft tot op volwassen leeftijd een verhoogd risico op astmasymptomen en longfunctieafwijkingen, maar niet op allergie. De luchtwegsymptomen berusten waarschijnlijk op een ander ontstaansmechanisme dan bij allergisch astma.

*Buitenluchtverontreiniging.* Buitenluchtverontreiniging, in het bijzonder door het verkeer, kan leiden tot een verergering van astma- en andere luchtwegklachten. Tot nu toe is onduidelijk in hoeverre deze verontreiniging ook een rol speelt bij het ontstaan van astma en allergie.

*Binnenluchtverontreiniging.* De belangrijkste vorm van binnenluchtverontreiniging is tabaksrook. Het Gezondheidsraadadvies *Volksgezondheidsschade door passiefroken* uit 2003 concludeert dat het roken door de ouders – en vooral door de moeder tijdens en na de zwangerschap – een verhoogd risico geeft van 20 tot 45 procent op astma op latere leeftijd bij hun kinderen. Sindsdien zijn over deze materie geen onderzoeksresultaten verschenen die tot andere conclusies aanleiding geven. In diverse onderzoeken wordt ook een relatie aangetoond tussen het wonen in een vochtig huis en het risico op astma of allergie. Het is nog onvoldoende duidelijk of vocht vooral een indirecte maat is voor blootstelling aan milt- of schimmelproducten of dat er ook andere factoren in de binnenlucht verantwoordelijk zijn voor de waargenomen effecten. Voor het ontstaan van astma door het zwemmen in overdekte zwembaden zijn er volgens de commissie op dit moment onvoldoende aanwijzingen.

Samengevat spelen diverse omgevings- en leefstijlfactoren, deels in interactie met genetische factoren, een belangrijke rol bij het ontstaan van astma en allergie. Aangezien de genetische samenstelling van de bevolking maar langzaam verandert, zijn veranderingen in de prevalentie – afgezien van veranderingen in diagnostiek – merendeels toe te schrijven aan veranderingen in omgevings- en leefstijlfactoren. Welke factoren daaraan in welke mate bijdragen is op dit moment niet duidelijk.



---

## Effectiviteit omgevingsmaatregelen

---

In dit hoofdstuk beantwoordt de commissie de laatste vraag van de staatssecretaris over preventieve maatregelen ter reductie van astma en allergie:

Kan de Gezondheidsraad aangeven welke preventieve maatregelen ten aanzien van omgevingsfactoren hij – bij welke risicogroepen en in welke levensfase – als meest effectief beoordeelt, zowel ter voorkoming van het ontstaan van astma en andere luchtwegallergieën als ter verbetering van de conditie van astma- en luchtwegallergiepatiënten via een reductie van klachten?

De commissie richt zich in dit advies alleen op de effecten van omgevingsmaatregelen ter (primaire\* en tertiaire\*\*) preventie van astma en allergie. Zij gaat niet in op de effectiviteit van medicamenteuze maatregelen op astma- en allergieklachten, zoals bronchusverwijdende geneesmiddelen, inhalatiecorticosteroiden en immunotherapie.

Bij het beschouwen van de effectiviteit van de interventies is de commissie uitgegaan van de rangorde in bewijskracht conform de aanbevelingen van onder meer het Dutch Cochrane Centre en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg<sup>403</sup>:

- 
- \* Primaire preventie is het voorkómen van nieuwe gevallen van een ziekte – in de ruime zin des woords –, omdat de oorzaak of oorzaken van die ziekte weggenomen is of zijn.
- \*\* Tertiaire preventie is het voorkómen van verergering van reeds opgetreden ziekten.
-

- systematische reviews van gerandomiseerd, vergelijkend klinisch onderzoek
- gerandomiseerd, vergelijkend klinisch onderzoek (RCT)\*
- vergelijkend onderzoek, zonder randomisatie (zoals cohortonderzoek)
- niet vergelijkend onderzoek.

De commissie heeft zich daarom in de eerste plaats gebaseerd op systematische reviews en meta-analyses van interventieonderzoeken (RCT's) naar de invloed van omgevingsinterventies op het verloop van astma en allergie, zoals die van de Cochrane Collaboration\*\*. Er bleken vooral Cochrane reviews beschikbaar van onderzoek naar het effect van maatregelen op de vermindering van klachten van astma of allergie<sup>404-412</sup>. Dit betrof in het bijzonder maatregelen ter reductie van de concentraties van allergenen van huisstofmijt en huisdieren in de woning van gesensibiliseerde patiënten. De resultaten hiervan worden besproken in 6.1. Recentere interventieonderzoeken richten zich veelal op de primaire preventie van astma of allergie; deze bespreekt de commissie in 6.2. In paragraaf 6.3 sluit de commissie af met enkele conclusies.

---

## 6.1 Maatregelen om klachten te verminderen

In het verleden zijn diverse onderzoeken gepubliceerd waarin patiënten met allergisch astma aanmerkelijke verbetering vertoonden na verblijf in een 'stofvrije' kamer of in het hooggebergte, waar huisstofmijten vrijwel niet kunnen overleven<sup>413-416</sup>. Mede door de resultaten van deze onderzoeken heerste in die tijd optimisme over de mate waarin interventie op afzonderlijke risicofactoren verbetering van de gezondheidstoestand van patiënten zou kunnen geven. Deze bevindingen zijn bevestigd in recenter onderzoek onder patiënten die tijdelijk in de Alpen verbleven<sup>417-420</sup>. Sindsdien zijn diverse onderzoeken uitgevoerd om na te gaan of reductie van allergeenblootstelling in de eigen woning leidt tot een soortgelijke verbetering. Een aspect dat bij de interpretatie van deze onderzoeken minder aandacht heeft gekregen, is het effect van de persoonlijke begeleiding op de gezondheidstoestand van de patiënten.

---

\* Gerandomiseerd, vergelijkend klinisch onderzoek (*randomized controlled clinical trial*): onderzoek waarbij de ene gerandomiseerde groep (willekeurig ingedeeld, op basis van toeval) een effectief geachte interventie krijgt aangeboden en de andere groep een niet-effectieve interventie die uiterlijk overeenkomt met de effectieve interventie (placebo), zonder dat onderzoekers noch deelnemers weten welk van beide interventies ze krijgen (dubbelblind).

\*\* Cochrane collaboration: internationale non-profitorganisatie die het maken, onderhouden en verspreiden van systematische reviews stimuleert en ondersteunt.

---

---

### 6.1.1 Interventieonderzoek in Nederland

#### Reductie van huisstofmijtallergeen

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek werd bij dertig astmapatiënten van 11-44 jaar het effect bestudeerd van het gebruik van allergeenwerende matrashoezen<sup>421,422</sup>. Na een jaar leidde deze interventie in de slaapkamers zonder vaste vloerbedekking tot een statistisch aantoonbare reductie van de huisstofmijtallergeenconcentratie in matrasstof: tot tien procent van de uitgangswaarde. Echter, bij de patiënten met matig tot ernstig astma verbeterden de bronchiale hyperreactiviteit en de astmaklachten niet; evenmin daalde bij hen het gebruik van astmamedicatie.

In het SGO-allergieonderzoek\* zijn 325 patiënten onderzocht in de leeftijd van acht tot vijftig jaar. Van deze patiënten hadden 279 rhinitis, 167 astma en 86 constitutioneel eczeem. Zij ondergingen gedurende twaalf maanden een placebogecontroleerde interventie met allergeenwerende matras-, dekbed-, en kussenhoezen\*\*. In matrasstof daalden de concentraties allergeen van de huisstofmijt tot 30 procent, maar er was geen vermindering van de klachten bij patiënten met allergische rhinitis of eczeem<sup>423,424</sup>. Ook wanneer tegen huisstofmijt gesensibiliseerde patiënten met astma, rhinitis en eczeem in de analyse werden samengevoegd en beoordeeld aan de hand van een ziekte-overschrijdende uitkomstmaat (SF36\*\*\*), werd geen effect van het toepassen van allergeenwerende hoezen gezien<sup>425</sup>.

Het dubbelblinde, placebogecontroleerde Preventum-onderzoek in Maastricht, bij volwassenen (n=52) met een milde vorm van astma\*\*\*\* in combinatie met een huisstofmijtallergie, liet een beperkt gunstig effect zien van allergeenwerende matrashoezen op zowel de huisstofmijtconcentratie als de longfunctie<sup>426</sup>. Het aantal patiënten was echter klein en de interventieperiode negen weken.

---

\* SGO: Stimulering GezondheidsOnderzoek.

\*\* Het opvolgen van gedragsadviezen ter vermindering van de blootstelling aan inhalatie-allergenen was tijdens de interventieperiode toegestaan, zoals schoonmaken, luchten en wassen van beddegoed; het aanbrengen van veranderingen in de woning, zoals het vervangen van de vloerbedekking, was dat niet.

\*\*\* SF36: Short Form with 36 questions.

\*\*\*\* zonder gebruik van inhalatiecorticosteroiden

---

In het IBA-onderzoek\* werd onder patiënten met mild astma (n=76) gedurende twintig weken een interventie uitgevoerd ter reductie van de huisstofmijt. De onderzoekers vonden geen verschil in bronchiale hyperreactiviteit, longfunctie en astmasymptomen in vergelijking met een placebogroep<sup>427,428</sup>.

#### Toediening van probiotica\*\*

In een Nederlands gerandomiseerd dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek kregen zuigelingen (jonger dan vijf maanden) met constitutioneel eczeem gedurende drie maanden *Lactobacillus rhamnosus* (n=17) of *Lactobacillus GG* (n=16) toegediend of ze kregen een placebo (n=17)<sup>429</sup>. De klinische ernst van het eczeem werd voor, tijdens en na de interventie geëvalueerd. Totaal IgE en voedsel-specifiek IgE werden gemeten, evenals een aantal ontstekingsparameters. Toediening van probiotica had geen statistisch aantoonbaar effect op het eczeem, de IgE status en de ontstekingsparameters.

---

### 6.1.2 *Interventieonderzoek in het buitenland*

In een aantal Cochrane reviews is de effectiviteit van specifieke omgevingsmaatregelen beoordeeld<sup>404-412</sup>. De effectiviteit van maatregelen werd per omgevingsfactor geëvalueerd. Meestal werd in deze onderzoeken op één omgevingsfactor geïntervenieerd. Daarnaast bespreekt de commissie de grootschalige Inner-City Asthma Study, die nog niet in deze Cochrane evaluaties is opgenomen, en waarin op meerdere omgevingsfactoren werd ingegrepen<sup>430</sup>.

#### Reductie van huisstofmijtallergieën

Volgens enkele Cochrane reviews, uitgebracht tussen 1998 en 2004, resulteerden maatregelen ter reductie van de concentratie allergeen van de huisstofmijt bij patiënten met een allergie voor huisstofmijt niet in een klinische verbetering van de in totaal 2733 onderzochte astma- en allergiepatiënten<sup>404,405,411</sup>. In een ander overzichtsartikel wordt dit beeld bevestigd voor bronchiale hyperreactiviteit<sup>431</sup>. Alleen bij zuigelingen is enig beschermend effect van huisstofmijtallergeenreductie beschreven tegen sensibilisatie en luchtwegklachten<sup>432</sup>.

In een Cochrane review naar het effect op kenmerken van astma werd in 13 van de 49 interventieonderzoeken een daadwerkelijke reductie van huisstofmijt of huisstofmijtallergieën aangetoond<sup>411</sup>. In alle geëvalueerde interventie-

---

\* Interaction Bronchodilatation and Allergen exposure.

\*\* Probiotica zijn levende bacteriën, die via het voedsel worden toegediend en in staat zijn de darm te bereiken om daar een gunstige invloed uit te oefenen.

---

onderzoeken werd de allergische status van de patiënt vastgesteld met een huidpriktest of een IgE-bepaling. Astmasymptomen, het gebruik van medicijnen tegen astma en de longfunctie waren uitkomstmaten in de interventieonderzoeken. De concentraties allergeen waren veelal hoog genoeg om een risico te vormen voor gesensibiliseerde patiënten en toonden veel variatie, zowel tussen als binnen de onderzoeken. De auteurs achtten het onwaarschijnlijk dat relatief lage concentraties huisstofmijtallergeen aan het begin van de interventies het ontbreken van een effect van de interventies zouden kunnen verklaren.

In een ander Cochrane review werden vier interventieonderzoeken beoordeeld waarin het effect werd onderzocht van huisstofmijt-reducerende maatregelen op het optreden van allergische rhinitis<sup>405</sup>. De onderzoeken rapporteerden alle reducties van de concentraties huisstofmijtallergeen en daling van de symptomen van rhinitis, maar zij waren te klein en volgens de reviewers kwalitatief te zwak om definitieve conclusies te trekken.

Onderzoek bij volwassen patiënten met constitutioneel eczeem geeft tegenstrijdige resultaten te zien. In een Duits onderzoek werd geen vermindering in ernst van de eczeemklachten aangetoond van allergeenwerende matrashoezen en andere huisstofmijt-reducerende maatregelen<sup>433</sup>. In een Zweeds onderzoek verminderde de toepassing van allergeenwerende matrashoezen wel de ernst van het eczeem<sup>434</sup>.

### Reductie van huisdierallergeen

Slechts twee interventieonderzoeken naar de effecten van reductie van de concentratie huisdierallergeen op patiënten met een allergie voor een huisdier in hun woning voldeden aan de selectiecriteria van een Cochrane review uit 2003<sup>406</sup>. In beide onderzoeken ging het om een luchtfiltratiesysteem (HEPA\*-filter), waarvan geen effect op de longfunctie of op hoesten werd gevonden. De onderzoeken waren echter te klein om voldoende argumenten voor of tegen het gebruik van een HEPA-filter op te leveren. In een recenter kleinschalig, niet gerandomiseerd en niet blind, prospectief onderzoek (n=20) werden nieuwe astmapatiënten met allergie voor huisdieren gevolgd nadat hen het advies was gegeven om de huisdieren uit huis te doen<sup>435</sup>. Ze werden vergeleken met controlepersonen die hun huisdier niet wegdeden. Na een jaar was de bronchiale hyperreactiviteit in de interventiegroep statistisch aantoonbaar verminderd.

---

\* HEPA: High Efficiency Particulate Air.

---

### Reductie van voedselallergieën

Uit één klein interventieonderzoek komen enige aanwijzingen dat hypoallergene voeding van de moeder tijdens de lactatie de ernst van constitutioneel eczeem bij het kind vermindert<sup>436</sup>. Naar de werkzaamheid van hypoallergene voeding tijdens de lactatie wordt meer onderzoek noodzakelijk geacht.

### Toediening van probiotica

De vraag of het toevoegen van probiotica aan zuigelingenvoeding een verbetering van constitutioneel eczeem tot gevolg heeft, is in Finland bestudeerd in een dubbelblind gerandomiseerd placebo-gecontroleerd interventieonderzoek<sup>437</sup>. Nadat de helft van 27 borstgevoede zuigelingen met constitutioneel eczeem was overgegaan op zuigelingenvoeding met probiotica (in het bijzonder *Lactobacillus GG*) trad na twee maanden een statistisch aantoonbare verbetering op van de huidklachten in vergelijking tot de andere helft die geen probiotica kreeg. In een recent overzichtartikel werd echter geconcludeerd dat de bewijskracht voor de positieve effecten van probiotica nog gering is<sup>438</sup>. Een van de argumenten daarvoor is dat er geen invloed van probiotica is aangetoond op objectieveerbare verschijnselen van allergie zoals de IgE-status of huidpriktesten.

### Voedselsamenstelling

Voedingsadviezen ter vermindering van astmatische klachten, in het bijzonder het gebruik van meer visolie, zijn volgens een Cochrane review niet effectief<sup>412</sup>. Evenmin is overtuigend aangetoond dat reductie van de zoutinname tot vermindering van symptomen leidt bij astmapatiënten<sup>409</sup>.

### Reductie van verkeersgerelateerde luchtverontreiniging

De invoering van een verkeerscirculatiesysteem gedurende de Olympische Zomerspelen van 1996 in Atlanta, om verkeersopstoppingen te voorkomen, bood de gelegenheid om de gezondheidseffecten te bestuderen van een kortdurende verandering in luchtverontreinigingsconcentraties<sup>439</sup>. Gedurende de zomerspelen daalden de verkeersdichtheid en de concentraties van fijn stof en ozon in de buitenlucht significant vergeleken met die in de maand voor en na de spelen. Ook trad een statistisch aantoonbare vermindering op van het aantal spoedopnames wegens astma.

### Gebruik van mobiele luchtzuiveraars

De werkzaamheid van het gebruik van mobiele luchtzuiveraars (ionisatoren) is samengevat in een Cochrane review uit 2003<sup>408</sup>. Op basis van zes gerandomiseerde interventieonderzoeken (106 deelnemers) blijkt dat ionisatoren geen statistisch aantoonbare verbetering leveren van de longfunctie, klachten of medicijngebruik van personen met astma.

### 'Gezonde' woningen

De effectiviteit van een verbeterde ventilatie in woningen op de reductie van astma- en allergieklachten werd in enkele kleinschalige interventieonderzoeken onderzocht.

In een Deens niet-gerandomiseerd interventieonderzoek bij dertig astmapatiënten leidde verhuizing naar een woning met een mechanisch ventilatiesysteem met warmtewisselaar zowel tot een statistisch aantoonbaar lagere vochtigheidsgraad als tot een statistisch aantoonbare reductie in huisstofmijtallergie<sup>440</sup>. Deze reductie in blootstelling gaf bij veertien astmapatiënten met een huisstofmijtallergie ook een statistisch aantoonbare vermindering van het medicijngebruik<sup>441</sup>. Bovendien trad een verbetering op in de longfunctie en de astmaklachten. In een Fins prospectief cohortonderzoek onder astmapatiënten die een 'gezonde woning' was aangeboden in een nieuw appartementencomplex, met een goede mechanische toe- en afvoer van lucht, was de binnenlucht in het algemeen minder verontreinigd dan in een ander nieuw appartementencomplex<sup>442</sup>. Ook trad in het eerste jaar een verbetering op van het aantal astmaklachten, vooral in relatie tot een verhoging van de 'ventilatievoud\*'. De resultaten van Nederlands onderzoek onder astmapatiënten die zijn verhuisd naar een nieuwe 'allergeenarme' woning met onder meer extra ventilatiecapaciteit, met mechanische afvoer, zijn nog niet gepubliceerd in een *peer-reviewed* tijdschrift<sup>443</sup>. De onmogelijkheid om dergelijk onderzoek blind uit te voeren, en om de veelheid van veranderingen die een verhuizing met zich mee brengt apart te evalueren, maakt de betekenis van deze onderzoeken te beperkt om er praktische conclusies aan te verbinden.

In een gerandomiseerd, gecontroleerd Brits interventieonderzoek in veertig bestaande woningen van huisstofmijtgevoelige astmapatiënten resulteerde de installatie van een mechanisch ventilatiesysteem met toe- en afvoer van lucht en een warmtewisselaar weliswaar in een statistisch aantoonbare afname van de allergeenblootstelling in de vloerbedekking van de slaapkamer, en een tendens tot verbeterde luchtwegprikkelbaarheid, maar niet tot een afname van

---

\* ventilatievoud: een getal dat aangeeft hoeveel keer per uur de ruimte van verse lucht wordt voorzien.

---

luchtwegklachten<sup>444</sup>. Dit onderzoek was echter te klein van omvang om aan de gezondheidseffecten statistisch onderbouwde conclusies te kunnen verbinden.

#### Reductie van meerdere omgevingsfactoren

In een grootschalig gerandomiseerd, gecontroleerd interventieonderzoek onder 937 kinderen met allergisch astma uit zeven grote steden in de Verenigde Staten (de Inner-City Asthma Study) zijn de interventies aangepast aan de allergische status van het kind en gericht op specifieke risicofactoren in de woonomgeving van het kind, in het bijzonder op de reductie van blootstelling aan inhalatieallergenen en tabaksrook<sup>430</sup>. Gedurende het jaar van de interventies en het jaar daarna hadden kinderen in de interventiegroep minder vaak astmaklachten dan de controlegroep (3,4 versus 4,2 dagen per twee weken). Daling van de concentratie allergeen van kakkerlakken en van de huisstofmijt waren statistisch aantoonbaar gerelateerd aan een vermindering van de astmaklachten. In een overzichtartikel uit 2005 werd, mede op basis van de resultaten van dit onderzoek, geconcludeerd dat een breed pakket aan maatregelen in de woonomgeving, gericht op vermindering van blootstelling aan meerdere omgevingsfactoren, mogelijk wel leidt tot klachtenvermindering bij astmapatiënten<sup>445</sup>.

---

## 6.2 Maatregelen om astma en allergie te voorkomen

Begin jaren negentig werd vermoed dat astma en allergie deels zouden zijn te voorkomen door blootstelling aan allergenen drastisch te verminderen<sup>446-448</sup>. In het Gezondheidsraadadvies *Allergie, CARA en allergenen in woningen* uit 1992 werd gesteld dat het weliswaar aannemelijk is dat bij gevoelige kinderen allergeenvermijding in de eerste twee levensjaren het ontstaan van allergie en mogelijk ook van astma kan voorkomen, maar dat daar destijds nog nauwelijks onderzoek naar was verricht<sup>449</sup>. De commissie beval daarom een combinatie van cohort- en interventieonderzoek aan onder kinderen van ouders met allergie of astma, vooral om het kwantitatieve belang en de duur van de gevoelige periode nader te onderzoeken. In Nederland en daarbuiten zijn sindsdien veel prospectieve interventieonderzoeken in gang gezet naar de invloed van vooral allergeenvermijding op het ontstaan van astma en allergie bij kinderen<sup>450,451</sup>. Naast onderzoek dat gericht is op het effect van enkelvoudige omgevingsmaatregelen wordt ook onderzoek uitgevoerd naar de werkzaamheid van combinaties van maatregelen ter vermindering van de blootstelling aan zowel inhalatie- als voedselallergenen. Omdat veel van deze langlopende onderzoeken nog niet zijn afgesloten, is een eendoordeel nog niet te geven.

---

## 6.2.1 Interventieonderzoek in Nederland

### PIAMA-onderzoek\*

In het PIAMA 'geboortecohort' onderzoek worden 4146 kinderen vanaf de geboorte gevolgd<sup>452</sup>. In dit prospectieve onderzoek worden diverse risicofactoren voor astma en allergie bestudeerd: huisstofmijt, de aanwezigheid van huisdieren, vochtige woningen, (borst)voeding en luchtverontreiniging. Uit deze groep zijn 855 kinderen van allergische moeders geselecteerd voor een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd interventieonderzoek naar het effect van matras- en kussenhoezen ter wering van allergeen van de huisstofmijt. Tijdens de laatste drie maanden van de zwangerschap zijn allergeenwerende en placebohoezen verstrekt, zowel voor de ouders als voor de kinderen.

De matrashoezen hadden de eerste paar jaar een beperkt gunstig effect op de hoeveelheid stof en allergenen in de matras<sup>453</sup>. Na een jaar was de concentratie huisstofmijtallergenen in de matras gehalveerd. Na twee jaar was er alleen een statistisch aantoonbaar effect op gerapporteerd nachtelijk hoesten, maar niet op het optreden van sensibilisatie<sup>454</sup>. Hoewel het advies om allergeenwerende matrashoezen te gebruiken goed werd opgevolgd, was op vierjarige leeftijd het beschermende effect verdwenen tegen zowel de concentratie Der p1\*\* als tegen de symptomen<sup>455</sup>. De concentratie Der f1\*\*\* was nog wel lager in de experimentele groep.

Bij de interpretatie van deze resultaten is van belang dat het onderzoek is gestart kort na twee extreem koude winters (1995/1996 en 1996/1997). Vermoedelijk was de blootstellingsreductie door huisstofmijtallergeenwerende matrashoezen bij de door de koude al gedaalde mijtallergeenconcentratie zo beperkt dat een klinisch effect niet te verwachten was<sup>456,457</sup>. Daardoor kan uit dit onderzoek niet definitief worden geconcludeerd dat allergeendichte matrashoezen niet effectief zijn ter preventie van allergie en astma.

### PREVASK-onderzoek\*\*\*\*

In het PREVASK-onderzoek worden 843 kinderen vanaf de geboorte gevolgd; 535 van hen heeft een gezinslid met astma<sup>458</sup>. Van deze groep met een hoog risico participeerden 434 kinderen in een gerandomiseerd, gecontroleerd

---

\* PIAMA: Preventie en Incidentie van Astma en Mijt Allergie.

\*\* Der p1: Dermatophagoides pteronyssinus, in Europa veel voorkomende huisstofmijtsoort.

\*\*\* Der f1: Dermatophagoides farinae, in Europa veel voorkomende huisstofmijtsoort.

\*\*\*\* PREVASK: Preventie van Astma in Kinderen.

---

interventieonderzoek<sup>217</sup>. Hierin gaf gedurende drie huisbezoeken een speciaal opgeleide verpleegkundige praktische adviezen om de kinderen de eerste maanden uitsluitend borstvoeding te geven en minder bloot te stellen aan tabaksrook en allergenen van huisstofmijten, huisdieren en voedsel\*. De controlegroep ontving de gebruikelijke zorg conform de NHG\*\*-standaard. Tot nu toe zijn de effecten van het interventieprogramma gedurende de eerste twee levensjaren gepubliceerd.

Voor de groep die door de verpleegkundige was geadviseerd, werd een sterke afname gerapporteerd van de gemiddelde hoeveelheid allergenen van huisstofmijten en huisdieren, zoals bemonsterd op de ondoorlatende hoes van de matrassen<sup>459</sup>. Ook daalde de hoeveelheid allergeen van de huisstofmijt in de woonkamers. Overigens werd ook in de controlegroep een duidelijke afname van de hoeveelheid allergeen van de kat gemeten. Op tweejarige leeftijd bleek de interventie beperkt, maar statistisch aantoonbaar effectief in het verminderen van de frequentie van astmaklachten (piepen, kortademigheid en nachtelijk hoesten), zoals gerapporteerd door de ouders<sup>217</sup>. Een lage concentratie huisstofmijtallergeen had het meest beschermende effect, gevolgd door het niet roken van de moeder en het meer dan één week hebben gekregen van borstvoeding. Vanwege de onmogelijkheid om de deelnemers van het onderzoek te 'blinderen' kan niet geheel worden uitgesloten dat de rapportage door de ouders is beïnvloed door kennis van de uitgevoerde interventie. Niettemin pleiten de onderzoekers voor een gecombineerde aanpak van omgevingsinterventies. Het betreft hier een pakket van maatregelen dat betrekkelijk eenvoudig is te implementeren in de dagelijkse praktijk van de Nederlandse gezondheidszorg.

#### BOKAAL-onderzoek\*\*\*

Het BOKAAL-onderzoek is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd voedselinterventieonderzoek bij 1108 borstgevoede zuigelingen<sup>460,461</sup>. De interventie bestond uit het drinken van een zuigelingenvoeding met koemelkeiwit gedurende de eerste drie dagen na de geboorte en daarna alleen borstvoe-

---

\* PREVASK-interventieprogramma:  
1 vermijden van blootstelling aan tabaksrook: vermijden van passief roken voor en na geboorte  
2 vermijden van blootstelling aan huisstofmijtallergenen vanaf de geboorte door: gladde vloerbedekking, grondig schoonmaken van de vloeren, beddengoed op 60 graden wassen, gebruik van huisstofmijtondoorlaatbare hoezen, continu ventileren en dagelijks een uur luchten  
3 vermijden van blootstelling aan huisdierallergenen vanaf de geboorte: geen katten of honden in huis  
4 vermijden van blootstelling aan voedselallergenen de eerste zes maanden: uitsluitend borstvoeding, of zonodig gehydrolyseerde kunstvoeding (flesvoeding met 'in stukken geknipt' eiwit in plaats van intact koemelkeiwit).

\*\* NHG: Nederlands Huisartsgenootschap.

\*\*\* BOKAAL: BORstvoeding en Koemelk Afwisselend: Allergie?

---

ding gedurende ten minste drie maanden. De zuigelingen uit de eerste groep werden vergeleken met zuigelingen die in de eerste drie maanden uitsluitend borstvoeding hadden gekregen. De interventie beoogde tolerantie voor koemelk te induceren. Op vijfjarige leeftijd had deze vroegtijdige en korte blootstelling aan koemelk geen effect op het risico op koemelkallergie, noch op andere allergische klachten.

#### INDIAAN-onderzoek\*

In het INDIAAN-onderzoek wordt op dit moment bestudeerd of inenting van kinderen van diverse leeftijden met een tuberculosevaccin (BCG) het afweersysteem zodanig moduleert dat ze minder vaak astma of allergie ontwikkelen. Hoewel deze behandeling bij proefdieren gunstige resultaten liet zien, is nog niet duidelijk of dit bij mensen ook zo is.

#### KAMEEL-onderzoek\*\*

Op basis van dierexperimenteel onderzoek wordt verondersteld dat toevoeging van probiotica aan zuigelingenvoeding een remmend effect heeft op het ontstaan allergische aandoeningen<sup>462</sup>. In navolging van Fins onderzoek wordt ook in de Rotterdamse 'KAMEEL-studie' momenteel onderzocht of toediening van probiotica de ontwikkeling van allergische klachten bij zuigelingen remt.

---

### 6.2.2 *Interventieonderzoek in het buitenland*

#### Isle of Wight study

De Isle of Wight study was in 1990 het eerste onderzoek naar de effecten van primair preventieve maatregelen, waarin 120 kinderen vanaf hun geboorte zijn gevolgd<sup>463</sup>. Selectiecriteria waren dat beide ouders gesensibiliseerd waren en dat bij de zuigeling zelf bij de geboorte een verhoogd IgE gehalte in het navelstrengbloed was gemeten. Bij de gerandomiseerde interventiegroep van 58 kinderen werden niet alleen maatregelen genomen ter vermindering van de blootstelling aan huisstofmijt, onder meer door het gebruik van mijtdodende middelen op de vloerbedekking, maar zijn ook voedingsadviezen gegeven. Zo werd de moeders gevraagd in het eerste jaar ofwel borstvoeding te geven en in die tijd geen voedingsmiddelen te gebruiken die een allergische reactie zouden kunnen veroorza-

---

\* INDIAAN-onderzoek: INDirecte Infectie Allergie en Astma Neutraliserend onderzoek.

\*\* KAMEEL: Koemelk Allergie Met Eliminatie En Lactobacillen.

---

ken, ofwel een gehydrolyseerde kunstvoeding\* te gebruiken ter vermindering van blootstelling aan koemelkeiwit.

In het eerste jaar kwam in de interventiegroep statistisch aantoonbaar minder eczeem en astma voor<sup>463</sup>. Na twee jaar vertoonde de interventiegroep weliswaar minder allergische symptomen, maar waren de verschillen voor astma niet meer statistisch aantoonbaar. Wel was de interventiegroep toen minder vaak gesensibiliseerd tegen luchtweg- en voedingsallergenen dan de controlegroep. Op achtjarige leeftijd kwam nog steeds aantoonbaar minder vaak allergische sensibilisatie voor in de interventiegroep; dit gold ook voor bronchiale hyperreactiviteit en symptomen van astma<sup>463,464</sup>.

#### Manchester Asthma and Allergy Study (MAAS)

In de Manchester Asthma and Allergy Study zijn 291 kinderen met een hoog risico (beide ouders atopisch) vanaf de geboorte gevolgd<sup>465</sup>. Bij de ene helft van deze al voor de geboorte gerandomiseerde groep zijn meerdere allergeenwerende maatregelen genomen. Zo sliepen de ouders al vanaf de vierde maand van de zwangerschap op een nieuwe matras met huisstofmijtwerende matras-, kussenen dekbedhoezen. Alle zuigelingen kregen hetzelfde bedje, dezelfde matras en allergeenwerende hoezen. De lakens werden om de drie dagen gewassen op zestig graden. In de rest van het huis werden vloerbedekking, kleden, banken en stoelen behandeld met een mijtdodend middel. Ook kregen ze een extra krachtige stofzuiger en werd in de babykamer een vinylvloer gelegd. Bij de controlegroep werden deze interventies niet toegepast.

Na een jaar was bij de interventiegroep de hoeveelheid huisstofmijtallergeen op het matras van de moeder met bijna 98 procent verminderd. Op de slaapkamervloer van het kind was gemiddeld bijna 30 procent minder huisstofmijtallergeen aanwezig. Op eenjarige leeftijd werd een lagere prevalentie gevonden van piepen en (nachtelijk) hoesten en werden minder medicijnen voorgeschreven voor piepen<sup>465,466</sup>. De interventiegroep vertoonde na een jaar wel meer sensibilisatie (positieve huidpriktest), maar dit verschil was niet statistisch significant. Op driejarige leeftijd vertoonde de interventiegroep weliswaar een betere longfunctie, maar ook een statistisch aantoonbaar hogere prevalentie van sensibilisatie dan de controlegroep<sup>467</sup>. Dat desondanks het aantal luchtwegklachten afnam, verklaren de auteurs als een direct gevolg van de verminderde blootstelling aan allergenen. Zij veronderstelden dat intermitterende blootstelling aan hogere concentraties allergenen van de huisstofmijt bij deze kinderen met een door de inter-

---

\* gehydrolyseerde kunstvoeding: flesvoeding met gehydrolyseerd ('in stukken geknipt') eiwit in plaats van intact koemelkeiwit

---

ventie relatief lage blootstelling toch een hoger risico geeft op sensibilisatie. De huisstofmijtreductie resulteerde al met al niet in de beoogde reductie van allergische kenmerken.

#### Childhood Asthma Prevention Study (CAPS)

In Australië worden 616 kinderen met een familieanamnese van astma vanaf de geboorte gevolgd<sup>468</sup>. De kinderen werden prenataal willekeurig toegewezen aan een bepaald interventiepakket. Deze dubbelblinde interventie bestond enerzijds uit een huisstofmijtreductie en anderzijds uit de consumptie van visolie plus raapzaadolie, rijk aan 'omega-3' of 'n-3' vetzuren, of een placebo. De dieetbehandeling startte bij het begin van de kunstvoeding of na zes maanden borstvoeding.

Op driejarige leeftijd was er een statistisch aantoonbaar lagere prevalentie van sensibilisatie in de huisstofmijtinterventiegroep<sup>468</sup>. In de voedselinterventiegroep trad er alleen bij kinderen met een positieve huidpriktest een statistisch aantoonbare reductie van 10 procent van de hoestklachten op. Op vijfjarige leeftijd werden 516 van de 616 kinderen geëvalueerd<sup>469</sup>. De huisstofmijtreductie resulteerde in een daling van de concentratie huisstofmijtallergeen met 61 procent, maar er was geen verschil met de controlegroep in de prevalentie van astma, piepen op de borst en sensibilisatie. De ratio van omega-6 en omega-3 vetzuren in het plasma was lager in de dieetgroep, maar de prevalentie van astma, piepen op de borst, eczeem of sensibilisatie verschilde niet met de controlegroep.

#### Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study

In een gerandomiseerd gecontroleerd interventieonderzoek bij Canadese kinderen (n=545) met een naast familielid met astma of allergie werden in de interventiegroep al voor de geboorte en in het eerste levensjaar diverse maatregelen genomen ter reductie van blootstelling aan luchtweg- en voedselallergenen.

Huisstofmijtreducerende maatregelen bleken, ook na twee jaar, effectief in de vermindering van de concentratie huisstofmijtallergeen in matrassen, maar niet op vloeren<sup>470</sup>. In huishoudens waar de kat uit huis werd gedaan, daalde ook de concentratie katallergeen. De meeste gezinnen volgden het advies om huisdieren uit huis te doen overigens niet op. In de interventiegroep trad de eerste twee jaar een beperkte, maar statistisch aantoonbare reductie van de prevalentie van astmasymptomen op, maar op de leeftijd van twee jaar verschilden de groepen niet wat betreft de prevalentie van sensibilisatie<sup>471,472</sup>. Op de leeftijd van zeven jaar was de prevalentie van astma, zoals gediagnosticeerd door een kinderallergoloog, in

de interventiegroep nog statistisch significant lager dan in de controlegroep<sup>473</sup>. De onderzoekers concludeerden dat in deze populatie vermindering van blootstelling gedurende het eerste levensjaar effectief was ter preventie van astma<sup>472</sup>.

#### Study on the Prevention of Allergy in Children in Europe (SPACE)

In het SPACE-onderzoek wordt een groep kinderen van allergische ouders (n=696) uit vijf Europese landen vanaf de geboorte gevolgd<sup>474</sup>. Allergeenreducerende maatregelen bestonden onder meer uit het gebruik van allergeenwerende matrashoezen en adviezen om blootstelling aan voedselallergenen te verminderen.

In de interventiegroep was het percentage kinderen dat na een jaar gesensibiliseerd was tegen luchtweg- of voedselallergenen lager dan in de controlegroep<sup>474-476</sup>. Op tweejarige leeftijd was er echter geen verschil meer<sup>477</sup>.

#### Reductie van voedselallergenen

Een Cochrane review uit 2006 concludeert op basis van de resultaten van enkele interventieonderzoeken dat er geen aanwijzingen zijn voor een beschermend effect van hypoallergene voeding van de moeder tijdens de zwangerschap tegen de incidentie van constitutioneel eczeem bij het kind tot op de leeftijd van anderhalf jaar<sup>436</sup>. Over de ontwikkeling van andere allergische aandoeningen zijn nog onvoldoende gegevens bekend. Hypoallergene voeding tijdens de zwangerschap kan overigens wel tot ondervoeding leiden van de moeder en haar ongeboren kind. Naar de werkzaamheid van hypoallergene voeding tijdens de lactatie wordt meer onderzoek noodzakelijk geacht.

Op basis van de bevindingen van zes interventieonderzoeken naar de invloed van het vermijden van koemelkeiwitten op het ontstaan van astma of piepen in het eerste levensjaar adviseerden Cochrane reviewers in 2002 om zuigelingen met één of meer eerstegraads familieleden met allergie, ten minste vier maanden geen koemelkproducten te geven<sup>478</sup>. Dit advies wordt onderschreven door de sectie Kindergeneeskunde van de European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), die ook adviseert om kinderen met een verhoogd risico pas na vier tot zes maanden vast voedsel te geven<sup>280</sup>. Anderen zijn van mening dat er nog onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de rol van voedselallergeenvermijding bij zuigelingen ter voorkoming van allergische aandoeningen<sup>479</sup>.

Vooral de meerwaarde van gehydrolyseerde kunstvoeding\* staat nog ter discussie. In een Cochrane review uit 2006 wordt geconcludeerd dat deze hypoallergene zuigelingenvoeding in sommige onderzoeken weliswaar de kans op astma en eczeem blijkt te verminderen bij kinderen met een verhoogd risico op allergie, maar dat deze kunstvoeding voor andere kinderen niet aantoonbaar beter is dan het geven van uitsluitend borstvoeding<sup>480</sup>. De commissie deelt deze conclusie.

#### Probiotica-onderzoek

In Finland is een dubbelblind gerandomiseerd placebo-gecontroleerd interventie-onderzoek opgezet<sup>481</sup>. Aan de voeding van 159 moeders met allergische aandoeningen in de familie werden vier weken voor de verwachte geboorte probiotica (of een placebo) toegevoegd. Datzelfde gold voor de voeding van hun kinderen tot zes maanden na de geboorte. De kinderen in de interventiegroep ontwikkelden over de eerste twee jaar 50 procent minder vaak constitutioneel eczeem<sup>481,482</sup>. Ook op de leeftijd van vier en zeven jaar werd in de interventiegroep statistisch minder vaak constitutioneel eczeem gerapporteerd<sup>483,484</sup>. Tussen beide groepen waren geen statistisch aantoonbare verschillen in de resultaten van huidpriktesten, allergische rhinitis en astma. Mede op basis van dit Finse onderzoek suggereren twee overzichtsartikelen uit 2004 en 2005 dat modificatie van de darmflora vanaf de geboorte door het aanbieden van (componenten van) micro-organismen hoop geeft op nieuwe mogelijkheden voor de preventie van allergische aandoeningen<sup>141,485</sup>. Recent is echter nieuw interventieonderzoek verschenen dat de eerdere Finse resultaten niet heeft weten te reproduceren, en dat op de leeftijd van twaalf maanden zelfs een verhoogde allergische sensibilisatie liet zien bij zuigelingen die in de eerste zes maanden met probiotica waren behandeld<sup>486</sup>. De commissie is van mening dat de onderzoeksresultaten nog te inconsistent zijn om te kunnen concluderen dat probiotica de ontwikkeling van allergische aandoeningen remmen.

#### Interventies op combinaties van omgevingsfactoren

Bij jonge kinderen zijn interventies op combinaties van omgevingsfactoren, inclusief het vermijden van blootstelling aan tabaksrook, het meest succesvol ter primaire preventie van constitutioneel eczeem en astma<sup>281,282,487</sup>. Welke combinatie van maatregelen het meest effectief is bij welke risicogroepen en in hoeverre de *window of opportunity* beperkt blijft tot het eerste levensjaar is nog niet bekend<sup>488</sup>.

---

\* gehydrolyseerde kunstvoeding: flesvoeding met gehydrolyseerd ('in stukken geknipt') eiwit in plaats van intact koemelkeiwit

---

In een recente meta-analyse zijn de effecten bestudeerd van enkelvoudige (monofactoriële) en meervoudige (multifactoriële) interventies in tien tot dusverre gepubliceerde interventieonderzoeken van geboortecohorten bij circa 3500 kinderen gemeten op twee- tot achtjarige leeftijd<sup>489</sup>. De resultaten suggereren dat de diagnose astma minder werd gesteld na meervoudige interventies. Enkelvoudige interventies hadden een dergelijk beschermend effect niet. De commissie merkt daarbij op dat de onderzoeken verschilden in de combinaties van interventies, en in de effectiviteit van de blootstellingsreductie, zodat praktische conclusies vooralsnog niet zijn te trekken.

---

### 6.3 Conclusies

#### Verminderen omgevingsmaatregelen de klachten van astma en allergie?

In het wat verder weg liggende verleden lieten enkele onderzoeken zien dat substantiële vermindering van blootstelling aan huisstofmijtallergeen een aanmerkelijke verbetering teweegbrengt bij astmapatiënten met een huisstofmijtallergie. Dit betrof onderzoeken waarin patiënten bijvoorbeeld werden opgenomen in een astmacentrum in het hooggebergte, waar vrijwel geen huisstofmijten voorkomen. Sindsdien zijn diverse onderzoeken uitgevoerd om na te gaan of reductie van allergeenblootstelling in de eigen woning tot een soortgelijke verbetering kan leiden.

*Huisstofmijten.* Uit diverse gerandomiseerde gecontroleerde interventieonderzoeken onder allergiepatiënten blijkt dat het toepassen van huisstofmijtallergeenwerende matrashoezen de blootstelling aan huisstofmijtallergeen kan verminderen. De gezondheidstoestand van volwassen astma- en allergiepatiënten wordt hierdoor echter zelden verbeterd. Ook Nederlands onderzoek laat zien dat gebruik van allergeenwerende matrashoezen bij astma- en allergiepatiënten beperkt effectief is in het verminderen van de allergeenblootstelling, maar nauwelijks effectief in het verminderen van de astma- en rhinitisklachten.

*Huisdieren.* De meest voor de hand liggende omgevingsmaatregel ter reductie van huisdierallergeen is het vermijden van contact met het huisdier waarvoor de patiënt allergisch is. Naar de werkzaamheid daarvan zijn echter maar weinig goede onderzoeken uitgevoerd, ook omdat dergelijk onderzoek niet is te blinden. Eén klein onderzoek bij patiënten met huisdierallergisch astma toont een positief effect aan van het wegdoen van huisdieren. Beperkte onderzoeken naar de werkzaamheid van speciale (HEPA\*) luchtfilters ter reductie van de blootstel-

---

\* HEPA: High Efficiency Particulate Air.

ling aan huisdierallergeen geven te weinig steun om dergelijke filters aan te bevelen om de klachten van astma en allergie te verminderen. Ook is geen systematisch onderzoek gedaan naar de effectiviteit van het regelmatig wassen van het huisdier of het buiten de slaapkamer of woonkamer houden ervan.

*Hypoallergene voeding.* Er bestaan enige aanwijzingen voor een beschermend effect van hypoallergene voeding van de moeder tijdens de lactatie op de ernst van constitutioneel eczeem. Meer onderzoek hiernaar wordt noodzakelijk geacht.

*'Gezonde woning'.* Enkele kleinschalige onderzoeken in Denemarken en Finland suggereren dat verhuizen naar een 'gezonde' woning met onder meer een gebalanceerd ventilatiesysteem tot minder astmaklachten kan leiden. De onmogelijkheid om dergelijk onderzoek blind uit te voeren, en om de veelheid van veranderingen die een verhuizing met zich mee brengt apart te evalueren, maakt de betekenis van deze onderzoeken te beperkt om er praktische conclusies aan te verbinden. Wel liet Nederlands dwarsdoorsnedeonderzoek zien dat in mechanisch geventileerde woningen de concentratie huisstofmijtallergeen in matrasstof bijna de helft is van die in natuurlijk geventileerde woningen.

De commissie concludeert dat interventies bij astma- en allergiepatiënten, gericht op één specifieke omgevingsfactor, slechts beperkt klinisch effectief zijn gebleken. Op basis van de resultaten van vroegere onderzoeken met substantiële allergeenvermijding is zij niettemin overtuigd van de in principe positieve invloed van verdergaande omgevingsinterventies. Vooral astma is een multifactorieel bepaalde aandoening, waarvan de ziektelast waarschijnlijk alleen via combinaties van interventies is te beperken. Deze zijn in de praktijk echter moeilijk te verwezenlijken en te onderzoeken. In het bijzonder de resultaten van de Amerikaanse Inner-City Asthma Study, met op de individuele patiënt gerichte meervoudige interventies ter beperking van de blootstelling aan allergenen en tabaksrook, in combinatie met gerichte gedragsondersteuning, steunen de gedachte dat op maat gesneden interventies wel zinvol kunnen zijn. De commissie acht verder onderzoek daarnaar zinvol.

#### Voorkomen omgevingsmaatregelen het ontstaan van astma en allergie?

*Huisstofmijten en huisdieren.* De eerste gerandomiseerde en placebogecontroleerde interventieprogramma's rapporteren dat reductie van blootstelling aan huisstofmijt- en huisdierallergenen voor en na de geboorte enig beschermend effect heeft op het ontstaan van astma en allergie bij kinderen met een aanleg

voor allergie. Vooral vermindering van blootstelling gedurende het eerste levensjaar zou effectief zijn. De resultaten van tot nu toe uitgevoerde onderzoeken zijn echter niet eenduidig. Recent Brits onderzoek suggereert dat een stringente reductie van allergenen de sensibilisatie tegen huisstofmijt juist kan versterken.

*Voeding voor moeder en kind.* De resultaten van interventieonderzoeken naar de effectiviteit van een reductie van voedselallergenen geven geen aanwijzingen voor een beschermend effect van hypoallergene voeding van de moeder tijdens de zwangerschap op de incidentie van constitutioneel eczeem bij het kind tot op de leeftijd van anderhalf jaar. Over de rol van voedselallergeenvermijding bij zuigelingen zelf ter voorkoming van allergische aandoeningen zijn nog weinig gegevens beschikbaar. Ook is nog niet duidelijk aangetoond dat het prenataal toevoegen van probiotica aan de voeding van de moeder de kans op astma en allergie van haar kind beperkt.

*Borstvoeding.* Uit prospectief onderzoek is gebleken dat het uitsluitend geven van borstvoeding gedurende ten minste de eerste drie tot vier maanden de kans verkleint om de eerste jaren sensibilisatie, constitutioneel eczeem en astma te ontwikkelen.

*Combinatie van interventies.* Op basis van de eerste resultaten van meerdere interventieonderzoeken verwacht de commissie dat multi-interventies met een combinatie van omgevingsmaatregelen, gericht op een relevante beperking van blootstelling aan schadelijke agentia, effectiever kunnen zijn om astma en allergie te voorkomen, dan interventies die zich op één factor richten. Het gaat daarbij om interventies op meerdere omgevingsfactoren, zoals tabaksrook, allergenen en (borst)voeding. De verschillen tussen de onderzoeken in de aard van de interventies en in de mate waarin de afzonderlijke interventies effectief waren, maken het niet eenvoudig om uit deze onderzoeken eenduidige conclusies te trekken over welke maatregelen het meest kansrijke interventiepakket vormen.

---

# Aanbevelingen

---

## 7.1 Aanbevelingen voor de praktijk

De voorlichting over de effectiviteit van omgevingsmaatregelen bij het verminderen van klachten of het voorkomen van het ontstaan van astma en allergie ligt merendeels in handen van zorgverleners in de curatieve respectievelijk preventieve gezondheidszorg, in het bijzonder van huisartsen, longartsen, kinderartsen en medewerkers van consultatiebureaus en GGD's. Ook patiënten- en andere maatschappelijke organisaties spelen in de voorlichting een belangrijke rol. De commissie vindt het daarom van belang dat de volgende aanbevelingen hen bereiken.

---

### 7.1.1 *Omgevingsmaatregelen om klachten te verminderen*

Van een groot aantal omgevingsfactoren is bekend dat ze vrijwel direct een verergering van reeds bestaande astmatische of allergische klachten kunnen veroorzaken. Een reductie van de blootstelling aan prikkelende of allergene stoffen is dan de meest logische maatregel ter vermindering van de klachten en verbetering van de kwaliteit van leven. De effectiviteit van dergelijke maatregelen is echter niet altijd goed te onderbouwen met onderzoek, enerzijds omdat de klachten veelal door meerdere factoren worden bepaald en anderzijds omdat een substantiële reductie van blootstelling in de leefomgeving niet altijd haalbaar is.

---

*Enkelvoudige interventies.* Op basis van enkele Cochrane reviews concludeert de commissie dat een enkelvoudige interventie met huisstofmijtwerende matras- en beddegoedhoezen nauwelijks leidt tot het verminderen van klachten van astma en allergische rhinitis. Ten aanzien van huisdieren ligt het voor de hand om te adviseren het huisdier weg te doen waarvoor de patiënt allergisch is, al zijn er weinig betrouwbare onderzoeken om de werkzaamheid van deze omgevingsmaatregel te kunnen onderbouwen. In onderzoek naar de werkzaamheid van speciale luchtfilters ter reductie van de blootstelling aan huisdierallergenen vindt de commissie onvoldoende steun om dergelijke filters te kunnen aanbevelen. Ook vindt zij in de literatuur onvoldoende aanwijzingen om een verbetering van de ventilatie in woningen aan te bevelen als maatregel om astma- en allergieklachten te verminderen. Er bestaan wel enige aanwijzingen voor een beschermend effect van hypoallergene voeding van de moeder tijdens de lactatie op de ernst van constitutioneel eczeem. Meer onderzoek hiernaar wordt noodzakelijk geacht.

*Meervoudige interventies.* Voor kinderen zijn er aanwijzingen dat een breed pakket aan omgevingsmaatregelen ‘op maat’, gericht op individuele risicofactoren, effectief kan zijn ter reductie van astmaklachten. Het gaat daarbij om interventies op meerdere omgevingsfactoren, zoals het vermijden van blootstelling aan tabaksrook en specifieke allergenen, met behulp van gerichte ondersteuning van het woongedrag. De beschikbare evidentie is tot op heden vooral afkomstig uit de Verenigde Staten en het is niet duidelijk of de aldaar aangeboden ‘pakketten’ voor ons land relevant zijn. Voor volwassen patiënten is er onvoldoende onderzoek beschikbaar om de effectiviteit van dergelijke meervoudige interventies te kunnen beoordelen. De commissie wijst erop dat er nieuwe interventieonderzoeken gaande zijn, waarin met een combinatie van maatregelen wordt gewerkt of waarin maatregelen zijn gericht op zeer specifiek gedefinieerde patiëntengroepen, die wellicht effectiever zullen blijken.

---

### 7.1.2 Omgevingsmaatregelen om astma en allergie te voorkomen

Primair preventieve maatregelen zijn er op gericht het ontstaan van astma of allergie te voorkomen. Het beschikbare interventieonderzoek is vaak nog te beperkt om praktische aanbevelingen te rechtvaardigen.

*Probiotica.* Fins onderzoek suggereert dat de darmflora mogelijk een rol speelt bij de preventie van constitutioneel eczeem. Het prenataal toedienen van probiotica aan moeders met allergische aandoeningen in de familie, en het postnataal toedienen van probiotica aan hun kinderen gaf de eerste zeven jaar een aantoonbare reductie van het ontstaan van constitutioneel eczeem bij de kinde-

---

ren. Recent onderzoek heeft deze resultaten echter niet kunnen bevestigen. De commissie vindt het dan ook nog te vroeg om probiotica aan te bevelen ter preventie van allergische aandoeningen.

*Huisstofmijten en huisdieren.* Enkelvoudige interventies met allergeenwerende matras- en beddegoedhoezen zijn tot nu toe niet blijvend effectief gebleken voor de primaire preventie van astma en allergie. Eveneens zijn er onvoldoende aanwijzingen om niet-allergische gezinnen met een huisdier te adviseren hun huisdier weg te doen ter primaire preventie van allergie. Evenmin is er voldoende bewijs dat het nemen van een huisdier de kans op allergie kan verminderen.

*Voedselallergenen.* De resultaten van interventieonderzoeken geven geen aanwijzingen voor een beschermend effect van hypoallergene voeding van de moeder tijdens de zwangerschap op het ontstaan van constitutioneel eczeem in het eerste levensjaar. Over de rol van voedselallergeenvermijding bij zuigelingen zelf ter primaire preventie van allergische aandoeningen zijn nog onvoldoende gegevens beschikbaar ter onderbouwing van preventieve maatregelen.

*Borstvoeding.* Het uitsluitend geven van borstvoeding gedurende ten minste de eerste drie tot vier maanden verkleint de kans om de eerste jaren sensibilisatie, constitutioneel eczeem en astma te ontwikkelen. Sommige onderzoekers hebben op de langere termijn een verhoogd risico op astma en allergie gerapporteerd. Daarbij was overigens de duur en exclusiviteit van borstvoeding niet altijd voldoende gedefinieerd. Hoewel er twijfel bestaat over de duur van het gunstige effect op astma en allergie, vindt de commissie het, gezien de vele andere voordelen van borstvoeding, van belang om de aanbeveling van het Voedingscentrum aan te houden om zuigelingen tot ongeveer zes maanden uitsluitend borstvoeding te geven<sup>490</sup>. Deze aanbeveling is in lijn met het advies hierover van de World Health Organization<sup>491</sup>.

*Tabaksrook.* Alhoewel er weinig goede interventieonderzoeken zijn uitgevoerd naar het effect van het beperken van de blootstelling aan tabaksrook op het ontstaan van astma en allergie bij jonge kinderen, ligt het om een veelheid van redenen voor de hand om het kind tijdens en na de zwangerschap niet bloot te stellen aan tabaksrook. Een nadere onderbouwing is te vinden in het advies van de Gezondheidsraad over passief roken.

*Vocht binnenshuis.* In diverse niet-experimenteel opgezette onderzoeken wordt een relatie beschreven tussen het wonen in een vochtig huis en het risico op astma of allergie. Het is nog onvoldoende duidelijk of vocht vooral een indirecte maat is voor blootstelling aan milt- of schimmelp producten of dat er ook andere factoren in de binnenlucht verantwoordelijk zijn voor de waargenomen effecten, om concrete aanbevelingen te doen voor de praktijk.

De commissie concludeert dat interventies ter primaire preventie van astma en allergie, gericht op één specifieke omgevingsfactor, tot nu toe beperkt effectief zijn gebleken. Op basis van de resultaten van enkele onderzoeken verwacht de commissie dat meervoudige interventies op maat met een combinatie van maatregelen mogelijk effectiever zijn dan enkelvoudige interventies. Welke combinatie van maatregelen het meest effectief is bij welke risicogroepen en in welke periode deze genomen moeten worden, is nog niet bekend.

---

## **7.2 Aanbevelingen voor de overheid**

Er zijn overtuigende aanwijzingen dat luchtverontreiniging een nadelige invloed kan hebben op het beloop van luchtwegaandoeningen, waaronder astma. Daarom is terugdringen van zowel de luchtverontreiniging buitenshuis als binnenshuis een zinvolle maatregel. Voorbeelden zijn een verdere ontmoediging van het roken, het terugdringen van de verkeersuitstoot en het in acht nemen van voldoende afstand bij het bouwen van woningen of scholen langs drukke wegen.

Voor de primaire preventie van astma en allergie ziet de commissie de volgende aanknopingspunten voor overheidsbeleid:

- krachtiger antirookcampagnes om ouders bewust te maken van de risico's van tabaksrook tijdens de zwangerschap en in de vroege jeugd op de ontwikkeling van astma en allergie
- stimulering van andere voorlichtingsactiviteiten ter preventie van astma en allergie, in het bijzonder het bevorderen van uitsluitend borstvoeding gedurende ten minste drie tot vier – en gezien de andere voordelen zo mogelijk zes – maanden
- stimulering van onderzoek naar de effectiviteit van multifactoriële interventies. Op dit moment is onvoldoende duidelijk welke combinaties van maatregelen effectief en uitvoerbaar zijn, en op welke risicogroepen dergelijke pakketten zouden moeten worden toegepast.

---

## **7.3 Aanbevelingen voor nader onderzoek**

---

### *7.3.1 Onderzoek naar de prevalentie in Nederland*

Bij gebrek aan adequate monitoring bestaat onvoldoende inzicht in de werkelijke prevalentie van astma en allergie in Nederland en de veranderingen daarin in de tijd. Verbetering van monitoring, te starten bij kinderen, is aangewezen om hierin verbetering aan te brengen. De commissie beveelt aan hiervoor ook de jeugdgezondheidszorg te benutten. Ten minste eenmaal per vijf jaar zouden kinderen onderzocht moeten worden, opdat betrouwbare uitspraken over veranderingen van de prevalentie in de tijd kunnen worden gedaan. Daarbij is ook aandacht nodig voor de vraag in hoeverre risicogroepen en risicofactoren beter kunnen worden geïdentificeerd.

De commissie beveelt aan om een eenduidige definitie en uniforme diagnostiek op te stellen voor astma op vroege kinderleeftijd, zowel voor gebruik in de gezondheidszorg als in gezondheidsonderzoek. De Lokale en Nationale Monitor Jeugdgezondheid van GGD Nederland, RIVM, TNO en ActiZ biedt volgens de commissie veel perspectief voor monitoring en vroege opsporing van astma en allergie. Daartoe adviseert de commissie GGD's gebruik te maken van de recent ontwikkelde, gevalideerde set vragen over astma en allergie. Aanvullend op dit vragenlijstonderzoek beveelt de commissie aan om in een beperkte steekproef ook objectieve indicatoren, zoals sensibilisatie, bronchiale hyperreactiviteit of stikstofmonoxide in uitademingslucht, in de tijd te volgen.

Tot slot volgt de commissie het Nederlands Huisartsgenootschap in hun aanbeveling om de internationale ARIA-classificatie voor rhinitis ook in Nederland te gebruiken, temeer omdat daarin ook de effecten van rhinitis op het dagelijks leven (school, werk, vrije tijd) betrokken worden in de ernst van de aandoening.

---

### *7.3.2 Onderzoek naar de rol van aanleg en omgeving*

Over de rol van omgevingsfactoren bij astma en allergie bestaan nog diverse onduidelijkheden, zoals over:

- de interacties van genen met omgevingsfactoren
  - de mogelijk beschermende invloed van een verhoogde infectiedruk tegen de ontwikkeling van allergische aandoeningen
  - de soms tegenstrijdige effecten van allergenen en bacteriële endotoxinen
  - de rol van voedingsgewoonten in de ontwikkeling van astma en allergie
  - de rol van overgewicht in de ontwikkeling van astma en allergie
-

- de invloed van vroeggeboorte of een laag geboortegewicht op het beloop van astma op de langere termijn
- de rol van buitenluchtverontreiniging in het ontstaan van astma en allergie.

De commissie verwacht dat gezamenlijke analyses van lopend Nederlands en buitenlands onderzoek hierover meer informatie zullen verschaffen.

---

### 7.3.3 *Onderzoek naar preventieve omgevingsmaatregelen*

Over de effectiviteit van omgevingsmaatregelen voor het voorkomen van astma en allergie is nog onvoldoende bekend. Enkelvoudige interventies zijn tot nu toe beperkt effectief gebleken. Mogelijk zijn combinaties van maatregelen effectiever, maar er is nog veel behoefte aan kennis over welke combinaties dan het meest effectief zijn, wanneer deze moeten worden toegepast, en over de mate van uitvoerbaarheid in de praktijk. De uitvoering van adequate enkelvoudige interventieonderzoeken is al een kostbare aangelegenheid. De commissie realiseert zich dat meervoudige interventieonderzoeken nog aanmerkelijk complexer zijn en daarom slechts beperkt uitvoerbaar. Bovendien is voor veel maatregelen (zoals stoppen met roken en het wegdoen van huisdieren) blinding en randomisatie niet mogelijk. De commissie beveelt daarom aan de aandacht meer te richten op het evalueren van ‘natuurlijke’ experimenten: in de praktijk vinden allerlei interventies al plaats, en de effecten hiervan kunnen worden bestudeerd. Ook beveelt de commissie aan bestaande onderzoeken naar het natuurlijk beloop van astma en allergie systematisch te analyseren op de invloed van omgevingsfactoren.

---

# Literatuur

---

- 1 van Schayck CP, Smit HA. The prevalence of asthma in children: a reversing trend. *Eur Respir J* 2005; 26(4): 647-650.
  - 2 Smit HA, van Schayck CP. [Recent changes in the prevalence of asthma in children]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2006; 150(5): 233-236.
  - 3 van der Wal MF, Uitenbroek DG, Verhoeff AP. [Increased proportion of elementary school children with asthmatic symptoms in the Netherlands, 1984/85-1994/95; a literature review]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2000; 144(37): 1780-1785.
  - 4 Downs SH, Marks GB, Sporik R, Belosouva EG, Car NG, Peat JK. Continued increase in the prevalence of asthma and atopy. *Arch Dis Child* 2001; 84(1): 20-23.
  - 5 Kuehni CE, Davis A, Brooke AM, Silverman M. Are all wheezing disorders in very young (preschool) children increasing in prevalence? *Lancet* 2001; 357(9271): 1821-1825.
  - 6 Burney P. The changing prevalence of asthma? *Thorax* 2002; 57 Suppl 2: II36-II39.
  - 7 Matricardi PM. Prevalence of atopy and asthma in eastern versus western Europe: why the difference? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87(6 Suppl 3): 24-27.
  - 8 Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. *Langer gezond leven; ook een kwestie van gezond gedrag*. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2003.
  - 9 Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. *Kiezen voor gezond leven*. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport; 2006.
  - 10 Ministerie van VROM. *Actieprogramma Gezondheid en Milieu; uitwerking van een beleidsversterking*. Den Haag: Ministerie van VROM; 2002.
-

- 11 Commissie van de Europese Gemeenschappen. Een Europese strategie voor milieu en gezondheid; mededeling van de commissie aan de raad, het Europees parlement en het Europees economisch en sociaal comité. Brussel: Commissie van de Europese Gemeenschappen; 2003.
- 12 Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet* 2002; 359(9300): 57-61.
- 13 Gezondheidsraad. Voedselallergie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: publicatie nr 2007/07.
- 14 Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahntela T e.a. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56(9): 813-824.
- 15 WHO Regional Office for Europe. Children's health and environment: a review of evidence. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2002.
- 16 Burney P. Interpretation of epidemiological surveys of asthma. *Ciba Found Symp* 1997; 206: 111-118.
- 17 Toelle BG, Peat JK, Salome CM, Mellis CM, Woolcock AJ. Toward a definition of asthma for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(3): 633-637.
- 18 Smit HA, Beaumont M. De morbiditeit van astma en COPD in Nederland; een inventariserend onderzoek ten behoeve van de beleidsondersteuning van het Nederlands Astma Fonds. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2000: 260855 001.
- 19 Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; 109(2 Suppl): 362-367.
- 20 Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10(1): 44-50.
- 21 Nederlands Huisartsgenootschap. NHG-Standaard Astma bij kinderen. In: Nederlands Huisartsgenootschap, editor. NHG-Standaarden. 1998.
- 22 Nederlands Huisartsgenootschap. NHG Standaard COPD en Astma bij volwassenen. In: Nederlands Huisartsgenootschap, editor. NHG Standaarden. 1997.
- 23 Sachs APE, de Jongh TOH, Verheij ThJM, van den Broek PJ. Hoesten. In: de Jong TOH, de Vries H, Grundmeijer HGLM, editors. Diagnostiek van alledaagse klachten I; bouwstenen voor rationeel probleemoplossen. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum; 2002: 75-92.
- 24 Gerth van Wijk R, van Cauwenberge PB, Johansson SG. [Revised terminology for allergies and related conditions]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146(48): 2289-2293.
- 25 Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF e.a. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5): 832-836.
- 26 Feijen M, Gerritsen J, Postma DS. Genetics of allergic disease. *Br Med Bull* 2000; 56(4): 894-907.
- 27 Nederlands Huisartsgenootschap. NHG-Standaard Allergische en hyperreactieve rhinitis. In: Nederlands Huisartsgenootschap, editor. NHG-Standaarden. 1996.
- 28 Nederlands Huisartsgenootschap. NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis; eerste herziening. In: Nederlands Huisartsgenootschap, editor. NHG-Standaarden. 2006.
-

- 29 Cleveringa JP, van Embden Andres JH, Meijer JS, Nonneman MMG, den Otter JJ, Straus CPL e.a. NHG-Standaard Constitutioneel eczeem. *Huisarts en Wetenschap* 1994; 37(1): 33-36.
- 30 Schaapveld K, Hirasing R. Preventiegid; een praktisch overzicht van preventieprogramma's voor huisartsen, verloskundigen en medewerkers van de jeugdgezondheidszorg. Assen: van Gorcum; 1997.
- 31 Tabak C, Smit HA. De morbiditeit van astma en COPD in Nederland; leemtes in kennis gevuld door aanvullende analyses en actualisering van beschikbare gegevensbronnen. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2002: 260855005.
- 32 Janssen NAH, Zock JP, Brunekreef B, Groot B, Rijcken B. Prevalence of childhood respiratory symptoms in the Netherlands. *Tijdschr Soc Gezondheidsz* 1994; 72: 3-8.
- 33 Kolnaar B, Beissel E, van den Bosch WJ, Folgering H, van den Hoogen HJ, van Weel C. Asthma in adolescents and young adults: screening outcome versus diagnosis in general practice. *Fam Pract* 1994; 11(2): 133-140.
- 34 van Weel C. Underdiagnosis of asthma and COPD: is the general practitioner to blame? *Monaldi Arch Chest Dis* 2002; 57(1): 65-68.
- 35 van Schayck CP, Der Heijden FM, van den BG, Tirimanna PR, van Herwaarden CL. Underdiagnosis of asthma: is the doctor or the patient to blame? The DIMCA project. *Thorax* 2000; 55(7): 562-565.
- 36 Braun-Fahrlander C, Wuthrich B, Gassner M, Grize L, Sennhauser FH, Varonier HS e.a. Validation of a rhinitis symptom questionnaire (ISAAC core questions) in a population of Swiss school children visiting the school health services. SCARPOL-team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptom with respect to Air Pollution and Climate. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8(2): 75-82.
- 37 van der Linden MW, Westert GP, de Bakker DH, Schellevis FG. Tweede nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk; klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht / Bilthoven: NIVEL / RIVM; 2004.
- 38 Beasley R, Ellwood P, Asher I. International patterns of the prevalence of pediatric asthma the ISAAC program. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50(3): 539-553.
- 39 Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12(2): 315-335.
- 40 Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998; 351(9111): 1225-1232.
- 41 Bjorksten B, Dumitrascu D, Foucard T, Khetsuriani N, Khamitov R, Leja M e.a. Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe. *Eur Respir J* 1998; 12(2): 432-437.
- 42 Smit HA, Boezen HM, Poos MJJC. Hoe vaak komt astma voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2006. Internet: [http://www.rivm.nl/vtv/object\\_document/o4663n18082.html](http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o4663n18082.html). versie 3.9. d.d. 1 maart 2007.
-

- 43 Gerritsen J. Follow-up studies of asthma from childhood to adulthood. *Paediatr Respir Rev* 2002; 3(3): 184-192.
- 44 Wijga AH, Brussee JE, Smit HA. Astma bij peuters en kleuters: resultaten van het PIAMA onderzoek. Bilthoven: Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2004: 260401002.
- 45 de Meer G. Prevalentie van allergie en astma bij kinderen van 7-12 jaar; resultaten van projecten ISAAC-2 en Schiphol. Utrecht: Institute for Risk Assessment Sciences; 2001.
- 46 Wijga AH, Smit HA. Astma: omvang en gevolgen. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2004: PZO 2004/03.
- 47 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2002.
- 48 Knol AB, Staatsen BAM. Trends in the environmental burden of disease in the Netherlands 1980-2020. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2005: 500029001/2005.
- 49 Rijcken B, Kerkhof M, de Graaf A, Boezen HM, Droste JHJ, Kremer AM. Europees luchtweg onderzoek Nederland. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen; 1996.
- 50 Kerkhof M, Droste JH, de Monchy JG, Schouten JP, Rijcken B. Distribution of total serum IgE and specific IgE to common aeroallergens by sex and age, and their relationship to each other in a random sample of the Dutch general population aged 20-70 years. Dutch ECRHS Group, European Community Respiratory Health Study. *Allergy* 1996; 51(11): 770-776.
- 51 Meerwaldt R, Odink RJ, Landaeta R, Aarts F, Brunekreef B, Gerritsen J e.a. A lower prevalence of atopy symptoms in children with type 1 diabetes mellitus. *Clin Exp Allergy* 2002; 32(2): 254-255.
- 52 van de Lisdonk E, van den Bosch W, Lagro-Janssen A. Ziekten in de huisartspraktijk. Utrecht: Bunge; 2003.
- 53 Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, Marquis P, Valentin B, Burtin B. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94(2 Pt 1): 182-188.
- 54 Vuurman EF, van Veggel LM, Uiterwijk MM, Leutner D, O'Hanlon JF. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy* 1993; 71(2): 121-126.
- 55 Stuck BA, Czajkowski J, Hagner AE, Klimek L, Verse T, Hormann K e.a. Changes in daytime sleepiness, quality of life, and objective sleep patterns in seasonal allergic rhinitis: a controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(4): 663-668.
- 56 Blanc PD, Trupin L, Eisner M, Earnest G, Katz PP, Israel L e.a. The work impact of asthma and rhinitis: findings from a population-based survey. *J Clin Epidemiol* 2001; 54(6): 610-618.
- 57 Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003; 58(8): 691-706.
- 58 Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(2 Pt 1): 301-304.
- 59 Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(3): 419-425.
-

- 60 Terreehorst I, Oosting AJ, Tempels-Pavlica Z, de Monchy JG, Bruijnzeel-Koomen CA, Hak E e.a. Prevalence and severity of allergic rhinitis in house dust mite-allergic patients with bronchial asthma or atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2002; 32(8): 1160-1165.
- 61 Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt 1): 1391-1396.
- 62 Thomas M, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Price D. Asthma-related health care resource use among asthmatic children with and without concomitant allergic rhinitis. *Pediatrics* 2005; 115(1): 129-134.
- 63 Sazonov K, V, Thomas J, III, Jonsson L, Valovirta E, Kristensen F, Yin DD e.a. Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy* 2005; 60(3): 338-342.
- 64 Bugiani M, Carosso A, Migliore E, Piccioni P, Corsico A, Olivieri M e.a. Allergic rhinitis and asthma comorbidity in a survey of young adults in Italy. *Allergy* 2005; 60(2): 165-170.
- 65 Poos MJJC, Hoeymans N. Jaarprevalentie en -incidentie van constitutioneel eczeem in de huisartsenpraktijk in de periode 1971-2003. 2005.
- 66 Musgrove K, Morgan JK. Infantile eczema: A long-term follow-up study. *Br J Dermatol* 1976; 95(4): 365-372.
- 67 Queille-Roussel C, Raynaud F, Saurat JH. A prospective computerized study of 500 cases of atopic dermatitis in childhood. I. Initial analysis of 250 parameters. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1985; 114: 87-92.
- 68 Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, Lemanske RF, Jr., Sampson HA, Weiss ST e.a. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics* 2003; 111(3): 608-616.
- 69 van de Ven MO, van den Eijnden RJ, Engels RC. Atopic diseases and related risk factors among Dutch adolescents. *Eur J Public Health* 2006; 16(5): 549-558.
- 70 Kerkhof M, Schouten JP. Verandering in de prevalentie van astma in volwassenen tussen 1992 en 2002; herhaling van Europees Luchtweg Onderzoek Nederland (ELON). Groningen: Rijksuniversiteit Groningen; 2004.
- 71 Ronchetti R, Villa MP, Barreto M, Rota R, Pagani J, Martella S e.a. Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy. *Eur Respir J* 2001; 17(5): 881-886.
- 72 Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Takken-Sahli K, Neu U, Stricker T e.a. No further increase in asthma, hay fever and atopic sensitisation in adolescents living in Switzerland. *Eur Respir J* 2004; 23(3): 407-413.
- 73 Toelle BG, Ng K, Belousova E, Salome CM, Peat JK, Marks GB. Prevalence of asthma and allergy in schoolchildren in Belmont, Australia: three cross sectional surveys over 20 years. *BMJ* 2004; 328(7436): 386-387.
- 74 Nowak D, Suppli UC, von Mutius E. Asthma and atopy: has peak prevalence been reached? *Eur Respir J* 2004; 23(3): 359-360.
-

- 75 Mommers M, Gielkens-Sijstermans C, Swaen GM, van Schayck CP. Trends in the prevalence of respiratory symptoms and treatment in Dutch children over a 12 year period: results of the fourth consecutive survey. *Thorax* 2005; 60(2): 97-99.
- 76 Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK e.a. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368(9537): 733-743.
- 77 Smit HA, Boezen HM, Poos MJJC. Neemt het aantal mensen met astma toe of af? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2006: Internet: [http://www.rivm.nl/vtv/object\\_document/o4662n18082.html](http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o4662n18082.html). versie 3.9. d.d. 1 maart 2007.
- 78 Wever-Hess J, Wever AM. Asthma statistics in The Netherlands 1980-94. *Respir Med* 1997; 91(7): 417-422.
- 79 Hess J, de Jongste JC. Epidemiological aspects of paediatric asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(5): 680-685.
- 80 Law M, Morris JK, Wald N, Luczynska C, Burney P. Changes in atopy over a quarter of a century, based on cross sectional data at three time periods. *BMJ* 2005; 330(7501): 1187-1188.
- 81 van de Lisdonk E. Incidentie van hooikoorts 1985-2003. 2005.
- 82 Bruijnzeel-Koomen C. Neemt het aantal mensen met constitutioneel eczeem toe of af? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2003: Internet: [http://www.rivm.nl/vtv/object\\_document/o4662n18082.html](http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o4662n18082.html). versie 3.9. d.d. 1 maart 2007.
- 83 van Schayck CP, Tirimanna PR, Boom Gvd, Grunsven PM, Weel Cv, Herwaarden CLAv. Feitelijke toename van de prevalentie van astma en chronisch obstructieve longziekte in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 2352-2355.
- 84 Mommers M, Swaen GM, Weishoff-Houben M, Dott W, van Schayck CP. Differences in asthma diagnosis and medication use in children living in Germany and the Netherlands. *Primary Care Respiratory Journal* 2005; 14: 31-37.
- 85 Peat JK, van den Berg RH, Green WF, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Changing prevalence of asthma in Australian children. *BMJ* 1994; 308(6944): 1591-1596.
- 86 Nakagawa T, Nakagomi T, Hisamatsu S, Itaya H, Nakagomi O, Mizushima Y. Increased prevalence of elevated serum IgE and IgG4 antibodies in students over a decade. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97(5): 1165-1166.
- 87 Linneberg AR, Nielsen NH, Madsen FF, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T. [Increasing prevalence of specific IgE against aeroallergens in an adult Danish population--two cross-sectional studies in 1990 and 1998]. *Ugeskr Laeger* 2002; 164(35): 4061-4065.
- 88 Anderson HR, Ruggles R, Strachan DP, Austin JB, Burr M, Jeffs D e.a. Trends in prevalence of symptoms of asthma, hay fever, and eczema in 12-14 year olds in the British Isles, 1995-2002: questionnaire survey. *BMJ* 2004; 328(7447): 1052-1053.
-

- 89 Sunderland RS, Fleming DM. Continuing decline in acute asthma episodes in the community. *Arch Dis Child* 2004; 89(3): 282-285.
- 90 Cole A. New cases of asthma in children in England and Wales has fallen by two thirds. *BMJ* 2005; 330(7493): 691.
- 91 Anderson HR. Prevalence of asthma. *BMJ* 2005; 330(7499): 1037-1038.
- 92 Heinzmann A, Deichmann KA. Genes for atopy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1(5): 387-392.
- 93 Koppelman G. De genetica van astma en allergie [Proefschrift]. Rijksuniversiteit Groningen; 2001.
- 94 Bergmann R, Woodcock A. Whole population or high-risk group? Childhood asthma. *Eur Respir J Suppl* 1998; 27: 9s-12s.
- 95 Bernsen RM, de Jongste JC, Koes BW, Aardoom HA, van der Wouden JC. Perinatal characteristics and obstetric complications as risk factors for asthma, allergy and eczema at the age of 6 years. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(9): 1135-1140.
- 96 Technical Working Group on priority diseases subgroup Respiratory Health. Interim Report: Baseline report on respiratory health, with a focus on asthma and respiratory allergy, in the framework of the European Environment and Health Strategy. Luxembourg: European Commission, DG ENV; 2004.
- 97 Martinez FD. Links between pediatric and adult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(5 Suppl): S449-S455.
- 98 Kuhni CE, Sennhauser FH. The Yentl syndrome in childhood asthma: risk factors for undertreatment in Swiss children. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19(3): 156-160.
- 99 Mandhane PJ, Greene JM, Cowan JO, Taylor DR, Sears MR. Sex differences in factors associated with childhood- and adolescent-onset wheeze. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(1): 45-54.
- 100 Aalberse RC, Nieuwenhuys EJ, Hey M, Stapel SO. 'Horoscope effect' not only for seasonal but also for non-seasonal allergens. *Clin Exp Allergy* 1992; 22(11): 1003-1006.
- 101 Saitoh Y, Dake Y, Shimazu S, Sakoda T, Sogo H, Fujiki Y e.a. Month of birth, atopic disease, and atopic sensitization. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001; 11(3): 183-187.
- 102 Yoo Y, Yu J, Kang H, Kim DK, Koh YY, Kim CK. Birth month and sensitization to house dust mites in asthmatic children. *Allergy* 2005; 60(10): 1327-1330.
- 103 Dey AN, Schiller JS, Tai DA. Summary Health Statistics for U.S. Children: National Health Interview Survey, 2002. *Vital Health Statistics* 2004; 10 (221)
- 104 Basagana X, Sunyer J, Kogevinas M, Zock JP, Duran-Tauleria E, Jarvis D e.a. Socioeconomic status and asthma prevalence in young adults: the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Epidemiol* 2004; 160(2): 178-188.
- 105 Dalstra J, Kunst A, Borrell C, Breeze E, Cambois E, Costa G e.a. Socioeconomic differences in the prevalence of common chronic diseases: an overview of eight European countries. *Int J Epidemiol* 2005; 34(2): 316-326.
- 106 van der Wal MF, Rijcken B. Astmatische klachten bij autochtone en allochtone kinderen van 2-11 jaar in Amsterdam. *Tijdschr Soc Gezondheidsz* 1995; 73: 42-50.
-

- 107 Koopman LP, Wijga A, Smit HA, de Jongste JC, Kerkhof M, Gerritsen J e.a. Early respiratory and skin symptoms in relation to ethnic background: the importance of socioeconomic status; the PIAMA study. *Arch Dis Child* 2002; 87(6): 482-488.
- 108 van Amsterdam JG, Bischoff EW, Hady M, Opperhuizen A, Steerenberg PA. The prevalence of allergic sensitisation in immigrant children in The Netherlands. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 133(3): 248-254.
- 109 Gezondheidsraad. Gezond en milieu: mogelijkheden van monitoring. Den Haag: Gezondheidsraad; 2003: publicatie nr 2003/13.
- 110 Wieringa MH, Vermeire PA, Brunekreef B, Weyler JJ. Increased occurrence of asthma and allergy: critical appraisal of studies using allergic sensitization, bronchial hyper-responsiveness and lung function measurements. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(10): 1553-1563.
- 111 Henriksen AH, Lingaas-Holmen T, Sue-Chu M, Bjermer L. Combined use of exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness in characterizing asthma in a large population survey. *Eur Respir J* 2000; 15(5): 849-855.
- 112 Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, Israel E. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma: online versus offline techniques and effect of flow rate. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(12): 1597-1601.
- 113 Baraldi E, de Jongste JC. Measurement of exhaled nitric oxide in children, 2001. *Eur Respir J* 2002; 20(1): 223-237.
- 114 Bates CA, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide in asthma: from bench to bedside. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2): 256-262.
- 115 Stichting Farmaceutische Kengetallen. SFK goed vertegenwoordigd. *Pharmaceutisch Weekblad* 2004; 139
- 116 Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun* 2006; 7(2): 95-100.
- 117 Postma DS, Bleeker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CI e.a. Genetic susceptibility to asthma--bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995; 333(14): 894-900.
- 118 Koppelman GH, Stine OC, Xu J, Howard TD, Zheng SL, Kauffman HF e.a. Genome-wide search for atopy susceptibility genes in Dutch families with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(3): 498-506.
- 119 Colilla S, Nicolae D, Pluzhnikov A, Blumenthal MN, Beaty TH, Bleeker ER e.a. Evidence for gene-environment interactions in a linkage study of asthma and smoking exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(4): 840-846.
- 120 Meyers DA, Postma DS, Stine OC, Koppelman GH, Ampleford EJ, Jongepier H e.a. Genome screen for asthma and bronchial hyperresponsiveness: interactions with passive smoke exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(6): 1169-1175.
- 121 Kabesch M. Gene by environment interactions and the development of asthma and allergy. *Toxicol Lett* 2006; 162(1): 43-48.
-

- 122 Vercelli D. Genetics, epigenetics, and the environment: switching, buffering, releasing. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(3): 381-386.
- 123 Koppelman GH. Gene by environment interaction in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6(2): 103-111.
- 124 Hakonarson H, Halapi E. Genetic analyses in asthma: current concepts and future directions. *Am J Pharmacogenomics* 2002; 2(3): 155-166.
- 125 Halapi E, Hakonarson H. Recent development in genomic and proteomic research for asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10(1): 22-30.
- 126 Innate Immunity. In: Janeway C.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M.J., editors. *Immunobiology*. New York and London: Garland Science Publishing; 2005: 37-102.
- 127 Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen kinkhoest. Den Haag: 2004: publicatie nr 2004/04.
- 128 Gezondheidsraad. De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: publicatie nr 2007/02.
- 129 Yazdanbakhsh M, van den Biggelaar A, Maizels RM. Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease. *Trends Immunol* 2001; 22(7): 372-377.
- 130 Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, Van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002; 296(5567): 490-494.
- 131 Rook GA, Adams V, Hunt J, Palmer R, Martinelli R, Brunet LR. Mycobacteria and other environmental organisms as immunomodulators for immunoregulatory disorders. *Springer Semin Immunopathol* 2004; 25(3-4): 237-255.
- 132 Dinarello CA, Dempsey RA, Allegretta M, LoPreste G, Dainiak N, Parkinson DR e.a. Inhibitory effects of elevated temperature on human cytokine production and natural killer activity. *Cancer Res* 1986; 46(12 Pt 1): 6236-6241.
- 133 Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299(6710): 1259-1260.
- 134 Crane J. Asthma and allergic diseases: is there a downside to cleanliness and can we exploit it? *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 Suppl 4: S39-S43.
- 135 Platts-Mills TA, Erwin E, Heymann P, Woodfolk J. Is the hygiene hypothesis still a viable explanation for the increased prevalence of asthma? *Allergy* 2005; 60 Suppl 79: 25-31.
- 136 Gold DR, Wright R. Population disparities in asthma. *Annu Rev Public Health* 2005; 26: 89-113.
- 137 Keil T, Kulig M, Simpson A, Custovic A, Wickman M, Kull I e.a. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: I. Comparison of study designs -- a GALEN initiative. *Allergy* 2006; 61(2): 221-228.
- 138 Keil T, Kulig M, Simpson A, Custovic A, Wickman M, Kull I e.a. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: II. Comparison of outcomes and exposures--a GALEN initiative. *Allergy* 2006; 61(9): 1104-1111.
- 139 Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4): 516-520.
-

- 140 Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(1): 129-134.
- 141 Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. New therapeutic strategy for combating the increasing burden of allergic disease: Probiotics-A Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group report. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(1): 31-37.
- 142 Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P e.a. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997; 314(7086): 999-1003.
- 143 McCune A, Lane A, Murray L, Harvey I, Nair P, Donovan J e.a. Reduced risk of atopic disorders in adults with *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(6): 637-640.
- 144 Cremonini F, Gasbarrini A. Atopy, *Helicobacter pylori* and the hygiene hypothesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(6): 635-636.
- 145 Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M e.a. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000; 320(7232): 412-417.
- 146 Linneberg A, Ostergaard C, Tvede M, Andersen LP, Nielsen NH, Madsen F e.a. IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults: the Copenhagen Allergy Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(4): 847-853.
- 147 Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(2 Suppl): S76-S82.
- 148 Peebles RS, Jr. Viral infections, atopy, and asthma: is there a causal relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(1 Suppl): S15-S18.
- 149 Lemanske RF. Viral infections and asthma inception. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(5): 1023-1026.
- 150 Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, Lemanske RF, Jr. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(4): 668-674.
- 151 Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shammari N, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16(5): 386-392.
- 152 Hyvarinen MK, Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi MO. Teenage asthma after severe early childhood wheezing: An 11-year prospective follow-up. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40(4): 316-323.
- 153 Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F e.a. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(2): 137-141.
- 154 Bernsen RM, de Jongste JC, Koes BW, Aardoom HA, van der Wouden JC. Diphtheria tetanus pertussis poliomyelitis vaccination and reported atopic disorders in 8-12-year-old children. *Vaccine* 2006; 24(12): 2035-2042.
-

- 155 Bernsen RM, Koes BW, de Jongste JC, van der Wouden JC. Haemophilus influenzae type b vaccination and reported atopic disorders in 8-12-year-old children. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(5): 463-469.
- 156 Bernsen RM, de Jongste JC, van der Wouden JC. Lower risk of atopic disorders in whole cell pertussis-vaccinated children. *Eur Respir J* 2003; 22(6): 962-964.
- 157 Marks GB, Ng K, Zhou J, Toelle BG, Xuan W, Belousova EG e.a. The effect of neonatal BCG vaccination on atopy and asthma at age 7 to 14 years: an historical cohort study in a community with a very low prevalence of tuberculosis infection and a high prevalence of atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(3): 541-549.
- 158 Annus T, Montgomery SM, Riikjarv MA, Bjorksten B. Atopic disorders among Estonian schoolchildren in relation to tuberculin reactivity and the age at BCG vaccination. *Allergy* 2004; 59(10): 1068-1073.
- 159 Martignon G, Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I. Does childhood immunization against infectious diseases protect from the development of atopic disease? *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16(3): 193-200.
- 160 Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Hope for the hygiene hypothesis: when the dirt hits the fan. *J Asthma* 2005; 42(4): 225-247.
- 161 McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. Vaccination and allergic disease: a birth cohort study. *Am J Public Health* 2004; 94(6): 985-989.
- 162 Maitra A, Sherriff A, Griffiths M, Henderson J. Pertussis vaccination in infancy and asthma or allergy in later childhood: birth cohort study. *BMJ* 2004; 328(7445): 925-926.
- 163 Rumke HC, Visser HK. [Childhood vaccinations anno 2004. II. The real and presumed side effects of vaccination]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148(8): 364-371.
- 164 Koppen S, de Groot R, Neijens HJ, Nagelkerke N, van Eden W, Rumke HC. No epidemiological evidence for infant vaccinations to cause allergic disease. *Vaccine* 2004; 22(25-26): 3375-3385.
- 165 Droste JH, Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Vermeire PA, Van Bever HP. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clin Exp Allergy* 2000; 30(11): 1547-1553.
- 166 Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 1998; 53(11): 927-932.
- 167 McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(6): 827-832.
- 168 Xu B, Jarvelin MR, Pekkanen J. Prenatal factors and occurrence of rhinitis and eczema among offspring. *Allergy* 1999; 54(8): 829-836.
- 169 Xu B, Pekkanen J, Jarvelin MR, Olsen P, Hartikainen AL. Maternal infections in pregnancy and the development of asthma among offspring. *Int J Epidemiol* 1999; 28(4): 723-727.
- 170 Celedon JC, Fuhlbrigge A, Rifas-Shiman S, Weiss ST, Finkelstein JA. Antibiotic use in the first year of life and asthma in early childhood. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(7): 1011-1016.
-

- 171 Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. Lack of association between antibiotic use in the first year of life and asthma, allergic rhinitis, or eczema at age 5 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1): 72-75.
- 172 McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Collins J, Heatlie H, Frischer M e.a. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(1): 43-50.
- 173 Celedon JC, Weiss ST. Use of antibacterials in infancy: clinical implications for childhood asthma and allergies. *Treat Respir Med* 2004; 3(5): 291-294.
- 174 Marra F, Lynd L, Coombes M, Richardson K, Legal M, Fitzgerald JM e.a. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2006; 129(3): 610-618.
- 175 Allmers H. Frequent acetaminophen use and allergic diseases: is the association clear? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(4): 859-862.
- 176 Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Headley JE, Stratton FD, Jones RW e.a. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(1): 18-25.
- 177 Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L e.a. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002; 347(12): 869-877.
- 178 Braun-Fahrlander C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3(5): 325-329.
- 179 Alfvén T, Braun-Fahrlander C, Brunekreef B, von Mutius E, Riedler J, Scheynius A e.a. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle – the PARSIFAL study. *Allergy* 2006; 61(4): 414-421.
- 180 Schram-Bijkerk D, Doekes G, Douwes J, Boeve M, Riedler J, Ublagger E e.a. Bacterial and fungal agents in house dust and wheeze in children: the PARSIFAL study. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(10): 1272-1278.
- 181 Michel O, Duchateau J, Sergysels R. Effect of inhaled endotoxin on bronchial reactivity in asthmatic and normal subjects. *J Appl Physiol* 1989; 66(3): 1059-1064.
- 182 Michel O, Ginanni R, Duchateau J, Vertongen F, Le Bon B, Sergysels R. Domestic endotoxin exposure and clinical severity of asthma. *Clin Exp Allergy* 1991; 21(4): 441-448.
- 183 Schram D, Doekes G, Boeve M, Douwes J, Riedler J, Ublagger E e.a. Bacterial and fungal components in house dust of farm children, Rudolf Steiner school children and reference children – the PARSIFAL Study. *Allergy* 2005; 60(5): 611-618.
- 184 Thorne PS, Kulhankova K, Yin M, Cohn R, Arbes SJ, Jr., Zeldin DC. Endotoxin exposure is a risk factor for asthma: the national survey of endotoxin in United States housing. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(11): 1371-1377.
-

- 185 Tavernier GO, Fletcher GD, Francis HC, Oldham LA, Fletcher AM, Blacklock G e.a. Endotoxin exposure in asthmatic children and matched healthy controls: results of IPEADAM study. *Indoor Air* 2005; 15 Suppl 10: 25-32.
- 186 Vogelzang PF, van der Gulden JW, Folgering H, Kolk JJ, Heederik D, Preller L e.a. Endotoxin exposure as a major determinant of lung function decline in pig farmers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(1): 15-18.
- 187 Liu AH. Something old, something new: indoor endotoxin, allergens and asthma. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5 Suppl A: S65-S71.
- 188 Portengen L, Preller L, Tielen M, Doekes G, Heederik D. Endotoxin exposure and atopic sensitization in adult pig farmers. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(4): 797-802.
- 189 Phipatanakul W, Celedon JC, Raby BA, Litonjua AA, Milton DK, Sredl D e.a. Endotoxin exposure and eczema in the first year of life. *Pediatrics* 2004; 114(1): 13-18.
- 190 Litonjua AA, Milton DK, Celedon JC, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. A longitudinal analysis of wheezing in young children: the independent effects of early life exposure to house dust endotoxin, allergens, and pets. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(5): 736-742.
- 191 Abraham JH, Finn PW, Milton DK, Ryan LM, Perkins DL, Gold DR. Infant home endotoxin is associated with reduced allergen-stimulated lymphocyte proliferation and IL-13 production in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(2): 431-437.
- 192 Douwes J, van Strien R, Doekes G, Smit J, Kerkhof M, Gerritsen J e.a. Does early indoor microbial exposure reduce the risk of asthma? The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(5): 1067-1073.
- 193 Bolte G, Bischof W, Borte M, Lehmann I, Wichmann HE, Heinrich J. Early endotoxin exposure and atopy development in infants: results of a birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(6): 770-776.
- 194 Bottcher MF, Bjorksten B, Gustafson S, Voor T, Jenmalm MC. Endotoxin levels in Estonian and Swedish house dust and atopy in infancy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(3): 295-300.
- 195 Koppelman GH, Postma DS. The genetics of CD14 in allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3(5): 347-352.
- 196 Vercelli D. Learning from discrepancies: CD14 polymorphisms, atopy and the endotoxin switch. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(2): 153-155.
- 197 Baldini M, Lohman IC, Halonen M, Erickson RP, Holt PG, Martinez FD. A Polymorphism\* in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20(5): 976-983.
- 198 Hoffjan S, Nicolae D, Ober C. Association studies for asthma and atopic diseases: a comprehensive review of the literature. *Respir Res* 2003; 4: 14.
- 199 Leynaert B, Guilloud-Bataille M, Soussan D, Benessiano J, Guenegou A, Pin I e.a. Association between farm exposure and atopy, according to the CD14 C-159T polymorphism. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(3): 658-665.
-

- 200 Zambelli-Weiner A, Ehrlich E, Stockton ML, Grant AV, Zhang S, Levett PN e.a. Evaluation of the CD14/-260 polymorphism and house dust endotoxin exposure in the Barbados Asthma Genetics Study. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(6): 1203-1209.
- 201 Holla AD, Roy SR, Liu AH. Endotoxin, atopy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2(2): 141-145.
- 202 Liu AH. Endotoxin exposure in allergy and asthma: reconciling a paradox. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(3): 379-392.
- 203 Michel O. Role of lipopolysaccharide (LPS) in asthma and other pulmonary conditions. *J Endotoxin Res* 2003; 9(5): 293-300.
- 204 Song BJ, Liu AH. Metropolitan endotoxin exposure, allergy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3(5): 331-335.
- 205 Eder W, von Mutius E. Hygiene hypothesis and endotoxin: what is the evidence? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4(2): 113-117.
- 206 Williams LK, Ownby DR, Maliarik MJ, Johnson CC. The role of endotoxin and its receptors in allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94(3): 323-332.
- 207 Douwes J, van der SB, Doekes G, van Leusden F, Wijnands L, van Strien R e.a. Fungal extracellular polysaccharides in house dust as a marker for exposure to fungi: relations with culturable fungi, reported home dampness, and respiratory symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(3 Pt 1): 494-500.
- 208 Douwes J, Zuidhof A, Doekes G, van der Zee SC, Wouters I, Boezen MH e.a. (1-->3)-beta-D-glucan and endotoxin in house dust and peak flow variability in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt 1): 1348-1354.
- 209 Douwes J. (1-->3)-Beta-D-glucans and respiratory health: a review of the scientific evidence. *Indoor Air* 2005; 15(3): 160-169.
- 210 Kimber I, Dearman RJ. What makes a chemical a respiratory sensitizer? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5(2): 119-124.
- 211 Becher R, Hongslo JK, Jantunen MJ, Dybing E. Environmental chemicals relevant for respiratory hypersensitivity: the indoor environment. *Toxicol Lett* 1996; 86(2-3): 155-162.
- 212 Farraj AK, Harkema JR, Kaminski NE. Allergic rhinitis induced by intranasal sensitization and challenge with trimellitic anhydride but not with dinitrochlorobenzene or oxazolone in A/J mice. *Toxicol Sci* 2004; 79(2): 315-325.
- 213 Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M e.a. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(6): 1282-1287.
- 214 Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E e.a. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000; 356(9239): 1392-1397.
-

- 215 Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001; 357(9258): 752-756.
- 216 Wahn U, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bauer CP. The natural course of sensitisation and atopic disease in infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8(10 Suppl): 16-20.
- 217 Schonberger HJ, Dompeling E, Knottnerus JA, Maas T, Muris JW, van Weel C e.a. The PREVASC study: the clinical effect of a multifaceted educational intervention to prevent childhood asthma. *Eur Respir J* 2005; 25(4): 660-670.
- 218 Brussee JE, Smit HA, van Strien RT, Corver K, Kerkhof M, Wijga AH e.a. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(5): 946-952.
- 219 Lau S, Illi S, Platts-Mills TA, Riposo D, Nickel R, Gruber C e.a. Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, cat-specific IgG and development of asthma in childhood--report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90). *Allergy* 2005; 60(6): 766-773.
- 220 van Strien RT, Verhoeff AP, Brunekreef B, van Wijnen JH. Mite antigen in house dust: relationship with different housing characteristics in The Netherlands. *Clin Exp Allergy* 1994; 24(9): 843-853.
- 221 Huang JL, Chen CC, Kuo ML, Hsieh KH. Exposure to a high concentration of mite allergen in early infancy is a risk factor for developing atopic dermatitis: a 3-year follow-up study. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12(1): 11-16.
- 222 Polk S, Sunyer J, Munoz-Ortiz L, Barnes M, Torrent M, Figueroa C e.a. A prospective study of Fel d1 and Der p1 exposure in infancy and childhood wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(3): 273-278.
- 223 Carter PM, Peterson EL, Ownby DR, Zoratti EM, Johnson CC. Relationship of house-dust mite allergen exposure in children's bedrooms in infancy to bronchial hyperresponsiveness and asthma diagnosis by age 6 to 7. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90(1): 41-44.
- 224 Braback L, Kjellman NI, Sandin A, Bjorksten B. Atopy among schoolchildren in northern and southern Sweden in relation to pet ownership and early life events. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12(1): 4-10.
- 225 Anyo G, Brunekreef B, de Meer G, Aarts F, Janssen NA, van Vliet P. Early, current and past pet ownership: associations with sensitization, bronchial responsiveness and allergic symptoms in school children. *Clin Exp Allergy* 2002; 32(3): 361-366.
- 226 Jaakkola JJ, Jaakkola N, Piipari R, Jaakkola MS. Pets, parental atopy, and asthma in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(5): 784-788.
- 227 Bornehag CG, Sundell J, Hagerhed L, Janson S. Pet-keeping in early childhood and airway, nose and skin symptoms later in life. *Allergy* 2003; 58(9): 939-944.
- 228 Oberle D, von Mutius E, von Kries R. Childhood asthma and continuous exposure to cats since the first year of life with cats allowed in the child's bedroom. *Allergy* 2003; 58(10): 1033-1036.
-

- 229 Erwin EA, Wickens K, Custis NJ, Siebers R, Woodfolk J, Barry D e.a. Cat and dust mite sensitivity and tolerance in relation to wheezing among children raised with high exposure to both allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(1): 74-79.
- 230 Waser M, von Mutius E, Riedler J, Nowak D, Maisch S, Carr D e.a. Exposure to pets, and the association with hay fever, asthma, and atopic sensitization in rural children. *Allergy* 2005; 60(2): 177-184.
- 231 de Meer G, Janssen NA, Brunekreef B. Early childhood environment related to microbial exposure and the occurrence of atopic disease at school age. *Allergy* 2005; 60(5): 619-625.
- 232 Lanphear BP, Aligne CA, Auinger P, Weitzman M, Byrd RS. Residential exposures associated with asthma in US children. *Pediatrics* 2001; 107(3): 505-511.
- 233 Arif AA, Delclos GL, Lee ES, Tortolero SR, Whitehead LW. Prevalence and risk factors of asthma and wheezing among US adults: an analysis of the NHANES III data. *Eur Respir J* 2003; 21(5): 827-833.
- 234 Svanes C, Heinrich J, Jarvis D, Chinn S, Omenaas E, Gulsvik A e.a. Pet-keeping in childhood and adult asthma and hay fever: European community respiratory health survey. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(2): 289-300.
- 235 Lau S, Wahn U. Pets--good or bad for individuals with atopic predisposition? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(2): 263-264.
- 236 Kjellman B, Pettersson R. The problem of furred pets in childhood atopic disease. Failure of an information program. *Allergy* 1983; 38(1): 65-73.
- 237 Brunekreef B, Groot B, Hoek G. Pets, allergy and respiratory symptoms in children. *Int J Epidemiol* 1992; 21(2): 338-342.
- 238 Wijga A, Smit HA, Brunekreef B, Gerritsen J, Kerkhof M, Koopman LP e.a. Are children at high familial risk of developing allergy born into a low risk environment? The PIAMA Birth Cohort Study. Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(4): 576-581.
- 239 Apelberg BJ, Aoki Y, Jaakkola JJ. Systematic review: Exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(3): 455-460.
- 240 Behrens T, Maziak W, Weiland SK, Rzehak P, Siebert E, Keil U. Symptoms of asthma and the home environment. The ISAAC I and III cross-sectional surveys in Munster, Germany. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137(1): 53-61.
- 241 Almqvist C, Egmar AC, Hage-Hamsten M, Berglind N, Pershagen G, Nordvall SL e.a. Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(4): 800-806.
- 242 van Strien RT, Koopman LP, Kerkhof M, Spithoven J, de Jongste JC, Gerritsen J e.a. Mite and pet allergen levels in homes of children born to allergic and nonallergic parents: the PIAMA study. *Environ Health Perspect* 2002; 110(11): A693-A698.
-

- 243 Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4): 509-515.
- 244 Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002; 288(8): 963-972.
- 245 Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills T, Weiss ST, Gold DR. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. *Lancet* 2002; 360(9335): 781-782.
- 246 Zirngibl A, Franke K, Gehring U, von Berg A, Berdel D, Bauer CP e.a. Exposure to pets and atopic dermatitis during the first two years of life. A cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(6): 394-401.
- 247 Almqvist C, Egmar AC, Hedlin G, Lundqvist M, Nordvall SL, Pershagen G e.a. Direct and indirect exposure to pets – risk of sensitization and asthma at 4 years in a birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(9): 1190-1197.
- 248 Sandin A, Bjorksten B, Braback L. Development of atopy and wheezing symptoms in relation to heredity and early pet keeping in a Swedish birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15(4): 316-322.
- 249 Benn CS, Melbye M, Wohlfahrt J, Bjorksten B, Aaby P. Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. *BMJ* 2004; 328(7450): 1223.
- 250 Gern JE, Reardon CL, Hoffjan S, Nicolae D, Li Z, Roberg KA e.a. Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2): 307-314.
- 251 Cullinan P, MacNeill SJ, Harris JM, Moffat S, White C, Mills P e.a. Early allergen exposure, skin prick responses, and atopic wheeze at age 5 in English children: a cohort study. *Thorax* 2004; 59(10): 855-861.
- 252 McConnell R, Berhane K, Gilliland F, Islam T, Gauderman WJ, London SJ e.a. Indoor risk factors for asthma in a prospective study of adolescents. *Epidemiology* 2002; 13(3): 288-295.
- 253 Ronmark E, Perzanowski M, Platts-Mills T, Lundback B. Four-year incidence of allergic sensitization among schoolchildren in a community where allergy to cat and dog dominates sensitization: report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(4): 747-754.
- 254 Lowe LA, Woodcock A, Murray CS, Morris J, Simpson A, Custovic A. Lung function at age 3 years: effect of pet ownership and exposure to indoor allergens. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(10): 996-1001.
- 255 Erwin EA, Custis N, Ronmark E, Wickens K, Sporik R, Woodfolk JA e.a. Asthma and indoor air: contrasts in the dose response to cat and dust-mite. *Indoor Air* 2005; 15 Suppl 10: 33-39.
- 256 Nelson HS, Szefer SJ, Jacobs J, Huss K, Shapiro G, Sternberg AL. The relationships among environmental allergen sensitization, allergen exposure, pulmonary function, and bronchial hyperresponsiveness in the Childhood Asthma Management Program. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(4 Pt 1): 775-785.
-

- 257 Phipatanakul W, Celedon JC, Sredl DL, Weiss ST, Gold DR. Mouse exposure and wheeze in the first year of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94(5): 593-599.
- 258 Miller RL, Chew GL, Bell CA, Biedermann SA, Aggarwal M, Kinney PL e.a. Prenatal exposure, maternal sensitization, and sensitization in utero to indoor allergens in an inner-city cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(6): 995-1001.
- 259 Gruchalla RS, Pongracic J, Plaut M, Evans R, III, Visness CM, Walter M e.a. Inner City Asthma Study: relationships among sensitivity, allergen exposure, and asthma morbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(3): 478-485.
- 260 van Wijnen JH, Verhoeff AP, Mulder-Folkerts DK, Brachel HJ, Schou C. Cockroach allergen in house dust. *Allergy* 1997; 52(4): 460-464.
- 261 Stark PC, Burge HA, Ryan LM, Milton DK, Gold DR. Fungal levels in the home and lower respiratory tract illnesses in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(2): 232-237.
- 262 Matheson MC, Abramson MJ, Dharmage SC, Forbes AB, Raven JM, Thien FC e.a. Changes in indoor allergen and fungal levels predict changes in asthma activity among young adults. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(7): 907-913.
- 263 Nolles G, Hoekstra MO, Schouten JP, Gerritsen J, Kauffman HF. Prevalence of immunoglobulin E for fungi in atopic children. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(10): 1564-1570.
- 264 Reijula K, Leino M, Mussalo-Rauhamaa H, Nikulin M, Alenius H, Mikkola J e.a. IgE-mediated allergy to fungal allergens in Finland with special reference to *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91(3): 280-287.
- 265 Kihlstrom A, Lilja G, Pershagen G, Hedlin G. Exposure to birch pollen in infancy and development of atopic disease in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(1): 78-84.
- 266 Kihlstrom A, Lilja G, Pershagen G, Hedlin G. Maternal pollen allergy may be more important than birch pollen exposure during pregnancy for atopic airway disease in the child. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15(6): 497-505.
- 267 de Groot H, Stapel SO, Aalberse RC. Statistical analysis of IgE antibodies to the common inhalant allergens in 44,496 sera. *Ann Allergy* 1990; 65(2): 97-104.
- 268 de Natuurkalender. Ambrosia. Leerstoelgroep Milieusysteemanalyse, Wageningen UR . 2006.
- 269 Beggs PJ. Impacts of climate change on aeroallergens: past and future. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(10): 1507-1513.
- 270 Gilmour MI, Jaakkola MS, London SJ, Nel AE, Rogers CA. How exposure to environmental tobacco smoke, outdoor air pollutants, and increased pollen burdens influences the incidence of asthma. *Environ Health Perspect* 2006; 114(4): 627-633.
- 271 Hahn EL, Bacharier LB. The atopic march: the pattern of allergic disease development in childhood. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25(2): 231-46, v.
- 272 Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S e.a. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(5): 613-617.
-

- 273 Oddy WH, Peat JK, De Klerk NH. Maternal asthma, infant feeding, and the risk of asthma in  
childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(1): 65-67.
- 274 Tikkanen S, Kokkonen J, Juntti H, Niinimäki A. Status of children with cow's milk allergy in infancy  
by 10 years of age. *Acta Paediatr* 2000; 89(10): 1174-1180.
- 275 Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk  
allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(4): 869-875.
- 276 Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in  
childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001; 139(2):  
261-266.
- 277 Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis  
in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol*  
2001; 45(4): 520-527.
- 278 van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA e.a. Breastfeeding and allergic  
disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in  
infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003; 58(9): 833-843.
- 279 Oddy WH. A review of the effects of breastfeeding on respiratory infections, atopy, and childhood  
asthma. *J Asthma* 2004; 41(6): 605-621.
- 280 Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R e.a. Dietary prevention of  
allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed  
observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;  
15(4): 291-307.
- 281 Becker AB. Primary prevention of allergy and asthma is possible. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;  
28(1): 5-16.
- 282 Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(1): 3-14.
- 283 Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J*  
*Allergy Clin Immunol* 2005; 115(6): 1238-1248.
- 284 Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. *Adv*  
*Exp Med Biol* 2004; 554: 63-77.
- 285 Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, Bergmann KE, Kujat J, Dudenhausen JW e.a. Breastfeeding  
duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2002; 32(2): 205-209.
- 286 Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO e.a. Long-term relation  
between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a  
longitudinal study. *Lancet* 2002; 360(9337): 901-907.
- 287 Kemp A, Kakakios A. Asthma prevention: breast is best? *J Paediatr Child Health* 2004; 40(7): 337-  
339.
- 288 Fogarty A, Britton J. The role of diet in the aetiology of asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(5): 615-  
627.
- 289 Smit HA. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma and protective effects of food intake: from  
hypothesis to evidence? *Respir Res* 2001; 2(5): 261-264.
-

- 290 Romieu I, Trenga C. Diet and obstructive lung diseases. *Epidemiol Rev* 2001; 23(2): 268-287.
- 291 McKeever TM, Britton J. Diet and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(7): 725-729.
- 292 Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(6): 1109-1117.
- 293 Tricon S, Willers S, Smit HA, Burney P, Devereux G, Frew A e.a. Nutrition and allergic disease. *Clinical and Experimental Allergy Reviews* 2006; 6: 117-188.
- 294 Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J* 1997; 10(1): 6-12.
- 295 Wijga AH, Smit HA, Kerkhof M, de Jongste JC, Gerritsen J, Neijens HJ e.a. Association of consumption of products containing milk fat with reduced asthma risk in pre-school children: the PIAMA birth cohort study. *Thorax* 2003; 58(7): 567-572.
- 296 Farchi S, Forastiere F, Agabiti N, Corbo G, Pistelli R, Fortes C e.a. Dietary factors associated with wheezing and allergic rhinitis in children. *Eur Respir J* 2003; 22(5): 772-780.
- 297 Burney PG. The causes of asthma--does salt potentiate bronchial activity? Discussion paper. *J R Soc Med* 1987; 80(6): 364-367.
- 298 Redd SC. Asthma in the United States: burden and current theories. *Environ Health Perspect* 2002; 110 Suppl 4: 557-560.
- 299 von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax* 2001; 56(11): 835-838.
- 300 Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther* 2006; 110(1): 83-102.
- 301 Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(6): 1344-1349.
- 302 Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36(6): 514-521.
- 303 Oddy WH, Sherriff JL, De Klerk NH, Kendall GE, Sly PD, Beilin LJ e.a. The relation of breastfeeding and body mass index to asthma and atopy in children: a prospective cohort study to age 6 years. *Am J Public Health* 2004; 94(9): 1531-1537.
- 304 Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006; 91(4): 334-339.
- 305 Bergeron C, Boulet LP, Hamid Q. Obesity, allergy and immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(5): 1102-1104.
- 306 Weiss ST. Obesity: insight into the origins of asthma. *Nat Immunol* 2005; 6(6): 537-539.
- 307 Chinn S. Obesity and asthma. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7(3): 223-228.
- 308 von Mutius E, Nicolai T, Martinez FD. Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *J Pediatr* 1993; 123(2): 223-229.
- 309 Merkus PJ, Have-Opbroek AA, Quanjer PH. Human lung growth: a review. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21(6): 383-397.
-

- 310 Braback L, Hedberg A. Perinatal risk factors for atopic disease in conscripts. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(8): 936-942.
- 311 Annesi-Maesano I, Moreau D, Strachan D. In utero and perinatal complications preceding asthma. *Allergy* 2001; 56(6): 491-497.
- 312 Xu B, Pekkanen J, Laitinen J, Jarvelin MR. Body build from birth to adulthood and risk of asthma. *Eur J Public Health* 2002; 12(3): 166-170.
- 313 Greenough A, Yuksel B, Cheeseman P. Effect of in utero growth retardation on lung function at follow-up of prematurely born infants. *Eur Respir J* 2004; 24(5): 731-733.
- 314 Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, Duiverman EJ. Gender differences in respiratory symptoms in 19-year-old adults born preterm. *Respir Res* 2005; 6: 117.
- 315 Fergusson DM, Crane J, Beasley R, Horwood LJ. Perinatal factors and atopic disease in childhood. *Clin Exp Allergy* 1997; 27(12): 1394-1401.
- 316 Hagstrom B, Nyberg P, Nilsson PM. Asthma in adult life--is there an association with birth weight? *Scand J Prim Health Care* 1998; 16(2): 117-120.
- 317 Gregory A, Doull I, Pearce N, Cheng S, Leadbitter P, Holgate S e.a. The relationship between anthropometric measurements at birth: asthma and atopy in childhood. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(3): 330-333.
- 318 Sin DD, Spier S, Svenson LW, Schopflocher DP, Senthilselvan A, Cowie RL e.a. The relationship between birth weight and childhood asthma: a population-based cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(1): 60-64.
- 319 Laerum BN, Svanes C, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Iversen M, Gislason T e.a. The association between birth size and atopy in young North-European adults. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(8): 1022-1027.
- 320 Pekkanen J, Xu B, Jarvelin MR. Gestational age and occurrence of atopy at age 31--a prospective birth cohort study in Finland. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(1): 95-102.
- 321 Kerkhof M, Koopman LP, van Strien RT, Wijga A, Smit HA, Aalberse RC e.a. Risk factors for atopic dermatitis in infants at high risk of allergy: the PIAMA study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(10): 1336-1341.
- 322 Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, Grevink RG, Duiverman EJ. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(8): 890-896.
- 323 Bernsen RM, van der Wouden JC, Nagelkerke NJ, de Jongste JC. Early life circumstances and atopic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy* 2006; 36(7): 858-865.
- 324 van Vliet P, Knape M, de Hartog J, Janssen N, Harssema H, Brunekreef B. Motor vehicle exhaust and chronic respiratory symptoms in children living near freeways. *Environ Res* 1997; 74(2): 122-132.
- 325 Brunekreef B, Janssen NA, de Hartog J, Harssema H, Knape M, van Vliet P. Air pollution from truck traffic and lung function in children living near motorways. *Epidemiology* 1997; 8(3): 298-303.
- 326 Janssen NA, Brunekreef B, van Vliet P, Aarts F, Meliefste K, Harssema H e.a. The relationship between air pollution from heavy traffic and allergic sensitization, bronchial hyperresponsiveness,
-

- and respiratory symptoms in Dutch schoolchildren. *Environ Health Perspect* 2003; 111(12): 1512-1518.
- 327 Hirsch T, Weiland SK, von Mutius E, Safeca AF, Grafe H, Csaplovics E e.a. Inner city air pollution and respiratory health and atopy in children. *Eur Respir J* 1999; 14(3): 669-677.
- 328 Venn AJ, Lewis SA, Cooper M, Hubbard R, Britton J. Living near a main road and the risk of wheezing illness in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001; 164: 2177-2180.
- 329 Nicolai T, Carr D, Weiland SK, Duhme H, von Ehrenstein O, Wagner C e.a. Urban traffic and pollutant exposure related to respiratory outcomes and atopy in a large sample of children. *Eur Respir J* 2003; 21(6): 956-963.
- 330 Kim JJ, Smorodinsky S, Lipsett M, Singer BC, Hodgson AT, Ostro B. Traffic-related air pollution near busy roads: the East Bay Children's Respiratory Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(5): 520-526.
- 331 Gordian ME, Haneuse S, Wakefield J. An investigation of the association between traffic exposure and the diagnosis of asthma in children. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2006; 16(1): 49-55.
- 332 Oosterlee A, Drijver M, Lebrecht E, Brunekreef B. Chronic respiratory symptoms in children and adults living along streets with high traffic density. *Occup Environ Med* 1996; 53(4): 241-247.
- 333 Heinrich J, Topp R, Gehring U, Thefeld W. Traffic at residential address, respiratory health, and atopy in adults: the National German Health Survey 1998. *Environ Res* 2005; 98(2): 240-249.
- 334 Peters JM, Avol E, Navidi W, London SJ, Gauderman WJ, Lurmann F e.a. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. I. Prevalence of respiratory morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(3): 760-767.
- 335 Peters JM, Avol E, Gauderman WJ, Linn WS, Navidi W, London SJ e.a. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. II. Effects on pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(3): 768-775.
- 336 McConnell R, Berhane K, Gilliland F, London SJ, Vora H, Avol E e.a. Air pollution and bronchitic symptoms in Southern California children with asthma. *Environ Health Perspect* 1999; 107(9): 757-760.
- 337 McConnell R, Berhane K, Gilliland F, Molitor J, Thomas D, Lurmann F e.a. Prospective Study of Air Pollution and Bronchitic Symptoms in Children with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(7): 790-797.
- 338 Gauderman WJ, McConnell R, Gilliland F, London S, Thomas D, Avol E e.a. Association between air pollution and lung function growth in southern California children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt 1): 1383-1390.
- 339 Gauderman WJ, Gilliland GF, Vora H, Avol E, Stram D, McConnell R e.a. Association between air pollution and lung function growth in southern California children: results from a second cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1): 76-84.
- 340 Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K e.a. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004; 351(11): 1057-1067.
-

- 341 Gauderman WJ, Vora H, McConnell R, Berhane K, Gilliland F, Thomas D e.a. Effect of exposure to  
traffic on lung development from 10 to 18 years of age: a cohort study. *Lancet* 2007; 369(9561): 571-  
577.
- 342 Mortimer KM, Neas LM, Dockery DW, Redline S, Tager IB. The effect of air pollution on inner-city  
children with asthma. *Eur Respir J* 2002; 19(4): 699-705.
- 343 Hoek G, Brunekreef B, Goldbohm S, Fischer P, van den Brandt PA. Association between mortality  
and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *Lancet* 2002;  
360(9341): 1203-1209.
- 344 Brauer M, Hoek G, van Vliet P, Meliefste K, Fischer P, Gehring U e.a. Estimating long-term average  
particulate air pollution concentrations: application of traffic indicators and geographic information  
systems. *Epidemiology* 2003; 14(2): 228-239.
- 345 Lewne M, Cyrus J, Meliefste K, Hoek G, Brauer M, Fischer P e.a. Spatial variation in nitrogen  
dioxide in three European areas. *Sci Total Environ* 2004; 332(1-3): 217-230.
- 346 Gehring U, Cyrus J, Sedlmeir G, Brunekreef B, Bellander T, Fischer P e.a. Traffic-related air  
pollution and respiratory health during the first 2 yrs of life. *Eur Respir J* 2002; 19(4): 690-698.
- 347 Brauer M, Hoek G, van Vliet P, Meliefste K, Fischer PH, Wijga A e.a. Air pollution from traffic and  
the development of respiratory infections and asthmatic and allergic symptoms in children. *Am J  
Respir Crit Care Med* 2002; 166(8): 1092-1098.
- 348 Brauer M, Gehring U, Brunekreef B, de Jongste J, Gerritsen J, Rovers M e.a. Traffic-related air  
pollution and otitis media. *Environ Health Perspect* 2006; 114(9): 1414-1418.
- 349 Brauer M, Hoek G, Smit HA, de Jongste JC, Gerritsen J, Postma DS e.a. Air pollution and the  
development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J* 2007;
- 350 Weiland SK, Mundt KA, Ruckmann A, Keil U. Self-reported wheezing and allergic rhinitis in  
children and traffic density on street of residence. *Ann Epidemiol* 1994; 4(3): 243-247.
- 351 Duhme H, Weiland SK, Keil U, Kraemer B, Schmid M, Stender M e.a. The association between self-  
reported symptoms of asthma and allergic rhinitis and self-reported traffic density on street of  
residence in adolescents. *Epidemiology* 1996; 7(6): 578-582.
- 352 Gauderman WJ, Avol E, Lurmann F, Kuenzli N, Gilliland F, Peters J e.a. Childhood asthma and  
exposure to traffic and nitrogen dioxide. *Epidemiology* 2005; 16(6): 737-743.
- 353 Heinrich J, Wichmann HE. Traffic related pollutants in Europe and their effect on allergic disease.  
*Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4(5): 341-348.
- 354 Peden DB. The epidemiology and genetics of asthma risk associated with air pollution. *J Allergy Clin  
Immunol* 2005; 115(2): 213-219.
- 355 McConnell R, Berhane K, Gilliland F, London SJ, Islam T, Gauderman WJ e.a. Asthma in exercising  
children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet* 2002; 359(9304): 386-391.
- 356 Dales RE, Burnett R, Zwanenburg H. Adverse health effects among adults exposed to home  
dampness and molds. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(3): 505-509.
- 357 Dales RE, Zwanenburg H, Burnett R, Franklin CA. Respiratory health effects of home dampness and  
molds among Canadian children. *Am J Epidemiol* 1991; 134(2): 196-203.
-

- 358 Andriessen JW, Brunekreef B, Roemer W. Home dampness and respiratory health status in european children. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(10): 1191-1200.
- 359 Nicolai T, Illi S, von Mutius E. Effect of dampness at home in childhood on bronchial hyperreactivity in adolescence. *Thorax* 1998; 53(12): 1035-1040.
- 360 Kilpelainen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Home dampness, current allergic diseases, and respiratory infections among young adults. *Thorax* 2001; 56(6): 462-467.
- 361 Zock JP, Jarvis D, Luczynska C, Sunyer J, Burney P. Housing characteristics, reported mold exposure, and asthma in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(2): 285-292.
- 362 Bornehag CG, Sundell J, Hagerhed-Engman L, Sigsggard T, Janson S, Aberg N. 'Dampness' at home and its association with airway, nose, and skin symptoms among 10,851 preschool children in Sweden: a cross-sectional study. *Indoor Air* 2005; 15 Suppl 10: 48-55.
- 363 Verhoeff AP, van Strien RT, van Wijnen JH, Brunekreef B. Damp housing and childhood respiratory symptoms: the role of sensitization to dust mites and molds. *Am J Epidemiol* 1995; 141(2): 103-110.
- 364 Mommers M, Jongmans-Liedekerken AW, Derkx R, Dott W, Mertens P, van Schayck CP e.a. Indoor environment and respiratory symptoms in children living in the Dutch-German borderland. *Int J Hyg Environ Health* 2005; 208(5): 373-381.
- 365 Venn AJ, Cooper M, Antoniak M, Laughlin C, Britton J, Lewis SA. Effects of volatile organic compounds, damp, and other environmental exposures in the home on wheezing illness in children. *Thorax* 2003; 58(11): 955-960.
- 366 Jaakkola JJ, Hwang BF, Jaakkola N. Home dampness and molds, parental atopy, and asthma in childhood: a six-year population-based cohort study. *Environ Health Perspect* 2005; 113(3): 357-361.
- 367 Emenius G, Svartengren M, Korsgaard J, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M. Indoor exposures and recurrent wheezing in infants: a study in the BAMSE cohort. *Acta Paediatr* 2004; 93(7): 899-905.
- 368 Gezondheidsraad. Volksgezondheidsschade door passief roken. Den Haag: Gezondheidsraad; 2003: publicatie nr 2003/21.
- 369 Dijkstra L, Houthuijs D, Brunekreef B, Akkerman I, Boleij JS. Respiratory health effects of the indoor environment in a population of Dutch children. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(5): 1172-1178.
- 370 Willers SM, Brunekreef B, Oldenwening M, Smit HA, Kerkhof M, Vries H. Gas cooking, kitchen ventilation, and exposure to combustion products. *Indoor Air* 2006; 16(1): 65-73.
- 371 Willers SM, Brunekreef B, Oldenwening M, Smit HA, Kerkhof M, De Vries H e.a. Gas cooking, kitchen ventilation, and asthma, allergic symptoms and sensitization in young children--the PIAMA study. *Allergy* 2006; 61(5): 563-568.
- 372 Jarvis D, Chinn S, Sterne J, Luczynska C, Burney P. The association of respiratory symptoms and lung function with the use of gas for cooking. *European Community Respiratory Health Survey. Eur Respir J* 1998; 11(3): 651-658.
- 373 Kerkhof M, de Monchy JG, Rijcken B, Schouten JP. The effect of gas cooking on bronchial hyperresponsiveness and the role of immunoglobulin E. *Eur Respir J* 1999; 14(4): 839-844.
-

- 374 Emenius G, Pershagen G, Berglind N, Kwon HJ, Lewne M, Nordvall SL e.a. NO<sub>2</sub>, as a marker of air pollution, and recurrent wheezing in children: a nested case-control study within the BAMSE birth cohort. *Occup Environ Med* 2003; 60(11): 876-881.
- 375 Belanger K, Beckett W, Triche E, Bracken MB, Holford T, Ren P e.a. Symptoms of wheeze and persistent cough in the first year of life: associations with indoor allergens, air contaminants, and maternal history of asthma. *Am J Epidemiol* 2003; 158(3): 195-202.
- 376 Belanger K, Gent JF, Triche EW, Bracken MB, Leaderer BP. Association of indoor nitrogen dioxide exposure with respiratory symptoms in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(3): 297-303.
- 377 van Strien RT, Gent JF, Belanger K, Triche E, Bracken MB, Leaderer BP. Exposure to NO<sub>2</sub> and nitrous acid and respiratory symptoms in the first year of life. *Epidemiology* 2004; 15(4): 471-478.
- 378 Jarvis DL, Leaderer BP, Chinn S, Burney PG. Indoor nitrous acid and respiratory symptoms and lung function in adults. *Thorax* 2005; 60(6): 474-479.
- 379 Jaakkola JJ, Verkasalo PK, Jaakkola N. Plastic wall materials in the home and respiratory health in young children. *Am J Public Health* 2000; 90(5): 797-799.
- 380 Jaakkola JJ, Parise H, Kislitsin V, Lebedeva NI, Spengler JD. Asthma, wheezing, and allergies in Russian schoolchildren in relation to new surface materials in the home. *Am J Public Health* 2004; 94(4): 560-562.
- 381 Jaakkola JJ, Oie L, Nafstad P, Botten G, Samuelsen SO, Magnus P. Interior surface materials in the home and the development of bronchial obstruction in young children in Oslo, Norway. *Am J Public Health* 1999; 89(2): 188-192.
- 382 Bornehag CG, Sundell J, Weschler CJ, Sigsgaard T, Lundgren B, Hasselgren M e.a. The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2004; 112(14): 1393-1397.
- 383 Rumchev K, Spickett J, Bulsara M, Phillips M, Stick S. Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children. *Thorax* 2004; 59(9): 746-751.
- 384 Arif AA, Shah SM. Association between personal exposure to volatile organic compounds and asthma among US adult population. *Int Arch Occup Environ Health* 2007;
- 385 Brunekreef B. The great indoors. *Thorax* 2004; 59(9): 729-730.
- 386 Nemery B, Hoet PH, Nowak D. Indoor swimming pools, water chlorination and respiratory health. *Eur Respir J* 2002; 19(5): 790-793.
- 387 Bernard A, Carbonnelle S, Michel O, Higuete S, de Burbure C, Buchet JP e.a. Lung hyperpermeability and asthma prevalence in schoolchildren: unexpected associations with the attendance at indoor chlorinated swimming pools. *Occup Environ Med* 2003; 60(6): 385-394.
- 388 Bernard A, Carbonnelle S, Nickmilder M, de Burbure C. Non-invasive biomarkers of pulmonary damage and inflammation: Application to children exposed to ozone and trichloramine. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 206(2): 185-190.
- 389 Bernard A, Carbonnelle S, de Burbure C, Michel O, Nickmilder M. Chlorinated pool attendance, atopy, and the risk of asthma during childhood. *Environ Health Perspect* 2006; 114(10): 1567-1573.
-

- 390 Nickmilder M, Bernard A. Ecological association between childhood asthma and availability of  
indoor chlorinated swimming pools in Europe. *Occup Environ Med* 2007; 64(1): 37-46.
- 391 Armstrong B, Strachan D. Asthma and swimming pools: statistical issues. *Occup Environ Med* 2004;  
61(5): 475.
- 392 Jacobs J, Spaan S., Rooij F.van, Meliefste K, Zaat V, Rooijackers J. e.a. Invloed van luchtkwaliteit op  
het voorkomen van klachten bij personeel van zwemgelegenheden. Utrecht: Nederlands  
Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen; 2006.
- 393 Kohlhammer Y, Doring A, Schafer T, Wichmann HE, Heinrich J. Swimming pool attendance and hay  
fever rates later in life. *Allergy* 2006; 61(11): 1305-1309.
- 394 Carraro S, Pasquale MF, Da Fre M, Rusconi F, Bonetto G, Zanconato S e.a. Swimming pool  
attendance and exhaled nitric oxide in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(4): 958-960.
- 395 Bascom R. Environmental factors and respiratory hypersensitivity: the Americas. *Toxicol Lett* 1996;  
86(2-3): 115-130.
- 396 Douwes J, Pearce N. Asthma and the westernization 'package'. *Int J Epidemiol* 2002; 31(6): 1098-  
1102.
- 397 Lindfors A, Hage-Hamsten M, Rietz H, Wickman M, Nordvall SL. Influence of interaction of  
environmental risk factors and sensitization in young asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*  
1999; 104(4 Pt 1): 755-762.
- 398 Ronmark E, Jonsson E, Platts-Mills T, Lundback B. Different pattern of risk factors for atopic and  
nonatopic asthma among children--report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden  
Study. *Allergy* 1999; 54(9): 926-935.
- 399 Wong GW, Ko FW, Hui DS, Fok TF, Carr D, von Mutius E e.a. Factors associated with difference in  
prevalence of asthma in children from three cities in China: multicentre epidemiological survey. *BMJ*  
2004; 329(7464): 486.
- 400 McConnell R, Berhane K, Molitor J, Gilliland F, Kunzli N, Thorne PS e.a. Dog ownership enhances  
symptomatic responses to air pollution in children with asthma. *Environ Health Perspect* 2006;  
114(12): 1910-1915.
- 401 Verschuren WMM, Achterberg PW, Bijnen FCH, Bueno de Mesquita HB, Feskens EJM, van Leer  
EM e.a. Populatie attributieve risico's. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu;  
1995: 431501008.
- 402 Bukowski JA, Lewis RJ, Gamble JF, Wojcik NC, Laumbach RJ. Range-finding study of risk factors  
for childhood asthma development and national asthma prevalence. *Human and Ecological Risk  
Assessment* 2002; 8(4): 735-765.
- 403 Scholten RJPM, Tuut MK, Kremer LCM, Assendelft WJJ. Beoordelen van de kwaliteit van medisch-  
wetenschappelijk onderzoek. In: Everdingen JJE van, Burgers JS, Assendelft WJJ, Swinkels JA,  
Barneveld TA van, Klunders JLM van de, editors. Evidence-based richtlijnontwikkeling; een leidraad  
voor de praktijk. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 2004: 158-171.
- 404 Gotzsche PC, Hammarquist C, Burr M. House dust mite control measures in the management of  
asthma: meta-analysis. *BMJ* 1998; 317(7166): 1105-1110.
-

- 405 Sheikh A, Hurwitz B. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4): CD001563.
- 406 Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1): CD002989.
- 407 Wilson DR, Torres LI, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2): CD002893.
- 408 Blackhall K, Appleton S, Cates CJ. Ionisers for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3): CD002986.
- 409 Ram FS, Arden KD. Dietary salt reduction or exclusion for allergic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3): CD000436.
- 410 Ram F, Rowe B, Kaur B. Vitamin C supplementation for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD000993.
- 411 Gotzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4): CD001187.
- 412 Thien FCK, Woods R., De Lucca S., Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3): CD001283.
- 413 Platts-Mills TA, Tovey ER, Mitchell EB, Moszoro H, Nock P, Wilkins SR. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2(8300): 675-678.
- 414 Platts-Mills TA, Tovey ER, Mitchell EB, Mozarro H. Long-term effects of living in a dust-free room on patients with allergic asthma – reversal of bronchial hyper-reactivity. *Monogr Allergy* 1983; 18: 153-155.
- 415 Boner AL, Niero E, Antolini I, Valletta EA, Gaburro D. Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in asthmatic children with house dust mite allergy during prolonged stay in the Italian Alps (Misurina, 1756 m). *Ann Allergy* 1985; 54(1): 42-45.
- 416 Speelberg B, Folgering HT, Sterk PJ, van Herwaarden CL. [Lung function of adult patients with bronchial asthma or chronic obstructive lung disease prior to and following a 3-month-stay in the Dutch Asthma Center in Davos]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136(10): 469-473.
- 417 Grootendorst DC, Dahlen SE, Van Den Bos JW, Duiverman EJ, Veselic-Charvat M, Vrijlandt EJ e.a. Benefits of high altitude allergen avoidance in atopic adolescents with moderate to severe asthma, over and above treatment with high dose inhaled steroids. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(3): 400-408.
- 418 Peroni DG, Piacentini GL, Vicentini L, Costella S, Pietrobelli A, Boner AL. Effective allergen avoidance reduces residual volume and sputum eosinophils in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(2): 308.
- 419 Peroni DG, Piacentini GL, Costella S, Pietrobelli A, Bodini A, Loiacono A e.a. Mite avoidance can reduce air trapping and airway inflammation in allergic asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 2002; 32(6): 850-855.
- 420 Milanese M, Peroni D, Costella S, Aralla R, Loiacono A, Barp C e.a. Improved bronchodilator effect of deep inhalation after allergen avoidance in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(3): 505-511.
-

- 421 Rijssenbeek-Nouwens LH, Oosting AJ, Bruin-Weller MS, Bregman I, de Monchy JG, Postma DS. Clinical evaluation of the effect of anti-allergic mattress covers in patients with moderate to severe asthma and house dust mite allergy: a randomised double blind placebo controlled study. *Thorax* 2002; 57(9): 784-790.
- 422 Rijssenbeek-Nouwens LH, Oosting AJ, de Monchy JG, Bregman I, Postma DS, Bruin-Weller MS. The effect of anti-allergic mattress encasings on house dust mite-induced early- and late-airway reactions in asthmatic patients. A double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2002; 32(1): 117-125.
- 423 Oosting AJ, Bruin-Weller MS, Terreehorst I, Tempels-Pavlica Z, Aalberse RC, de Monchy JG e.a. Effect of mattress encasings on atopic dermatitis outcome measures in a double-blind, placebo-controlled study: the Dutch mite avoidance study. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(3): 500-506.
- 424 Terreehorst I, Hak E, Oosting AJ, Tempels-Pavlica Z, de Monchy JG, Bruijnzeel-Koomen CA e.a. Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2003; 349(3): 237-246.
- 425 Terreehorst I, Duivenvoorden HJ, Tempels-Pavlica Z, Oosting AJ, de Monchy JG, Bruijnzeel-Koomen CA e.a. The effect of encasings on quality of life in adult house dust mite allergic patients with rhinitis, asthma and/or atopic dermatitis. *Allergy* 2005; 60(7): 888-893.
- 426 van den Bemt L., van Knapen L, de Vries MP, Jansen M, Cloosterman S, van Schayck CP. Clinical effectiveness of a mite allergen-impermeable bed-covering system in asthmatic mite-sensitive patients. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(4): 858-862.
- 427 Cloosterman SG, Schermer TR, Bijl-Hofland ID, van der HS, Brunekreef B, Van Den Elshout FJ e.a. Effects of house dust mite avoidance measures on Der p 1 concentrations and clinical condition of mild adult house dust mite-allergic asthmatic patients, using no inhaled steroids. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(10): 1336-1346.
- 428 Cloosterman SG, van Schayck OC. Control of house dust mite in managing asthma. Effectiveness of measures depends on stage of asthma. *BMJ* 1999; 318(7187): 870.
- 429 Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, van der HS, Jansen DF, Hoiyer MA e.a. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006; 36(7): 899-906.
- 430 Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'connor GT, Kattan M, Evans R, III e.a. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004; 351(11): 1068-1080.
- 431 Recer GM. A review of the effects of impermeable bedding encasements on dust-mite allergen exposure and bronchial hyper-responsiveness in dust-mite-sensitized patients. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(2): 268-275.
- 432 Lau S. Allergen avoidance as primary prevention: con. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 28(1): 17-23.
-

- 433 Gutgesell C, Heise S, Seubert S, Seubert A, Domhof S, Brunner E e.a. Double-blind placebo-controlled house dust mite control measures in adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 145(1): 70-74.
- 434 Holm L, Bengtsson A, Hage-Hamsten M, Ohman S, Scheynius A. Effectiveness of occlusive bedding in the treatment of atopic dermatitis--a placebo-controlled trial of 12 months' duration. *Allergy* 2001; 56(2): 152-158.
- 435 Shirai T, Matsui T, Suzuki K, Chida K. Effect of pet removal on pet allergic asthma. *Chest* 2005; 127(5): 1565-1571.
- 436 Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD000133.
- 437 Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(11): 1604-1610.
- 438 Zuercher AW, Fritsche R, Corthesy B, Mercenier A. Food products and allergy development, prevention and treatment. *Curr Opin Biotechnol* 2006; 17(2): 198-203.
- 439 Friedman MS, Powell KE, Hutwagner L, Graham LM, Teague WG. Impact of changes in transportation and commuting behaviors during the 1996 Summer Olympic Games in Atlanta on air quality and childhood asthma. *JAMA* 2001; 285(7): 897-905.
- 440 Harving H, Korsgaard J, Dahl R. House-dust mite exposure reduction in specially designed, mechanically ventilated "healthy" homes. *Allergy* 1994; 49(9): 713-718.
- 441 Harving H, Korsgaard J, Dahl R. Clinical efficacy of reduction in house-dust mite exposure in specially designed, mechanically ventilated "healthy" homes. *Allergy* 1994; 49(10): 866-870.
- 442 Tuomainen M, Tuomainen A, Liesivuori J, Pasanen AL. The 3-year follow-up study in a block of flats — experiences in the use of the Finnish indoor climate classification. *Indoor Air* 2003; 13(2): 136-147.
- 443 Schouten G, van den Bogaard J. Allergeenarme woningen; effect op het binnenmilieu van de woning en op de gezondheid van kinderen met astma. Rotterdam: GGD Rotterdam-Rijnmond; 2007.
- 444 Warner JA, Frederick JM, Bryant TN, Weich C, Raw GJ, Hunter C e.a. Mechanical ventilation and high-efficiency vacuum cleaning: A combined strategy of mite and mite allergen reduction in the control of mite-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(1 Pt 1): 75-82.
- 445 O'connor GT. Allergen avoidance in asthma: what do we do now? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(1): 26-30.
- 446 Dust mite allergens and asthma--a worldwide problem. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83(2 Pt 1): 416-427.
- 447 Platts-Mills TA, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Chapman MD. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89(5): 1046-1060.
- 448 Platts-Mills TA, Vervloet D, Thomas WR, Aalberse RC, Chapman MD. Indoor allergens and asthma: report of the Third International Workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100(6 Pt 1): S2-24.
-

- 449 Gezondheidsraad. Allergie, CARA en allergenen in woningen. Den Haag: Gezondheidsraad; 1992: publicatie nr 1992/01.
- 450 Gore C, Custovic A. Preventive measures and their effects. Results from cohort studies. *Paediatr Respir Rev* 2002; 3(3): 205-218.
- 451 Simpson A, Custovic A. Allergen avoidance in the primary prevention of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4(1): 45-51.
- 452 Brunekreef B, Smit J, de Jongste J, Neijens H, Gerritsen J, Postma D e.a. The prevention and incidence of asthma and mite allergy (PIAMA) birth cohort study: design and first results. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 Suppl 15: 55-60.
- 453 van Strien RT, Koopman LP, Kerkhof M, Oldenwening M, de Jongste JC, Gerritsen J e.a. Mattress encasings and mite allergen levels in the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(4): 490-495.
- 454 Koopman LP, van Strien RT, Kerkhof M, Wijga A, Smit HA, de Jongste JC e.a. Placebo-controlled trial of house dust mite-impermeable mattress covers: effect on symptoms in early childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(3): 307-313.
- 455 Corver K, Kerkhof M, Brussee JE, Brunekreef B, van Strien RT, Vos AP e.a. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: follow up of the PIAMA-study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17(5): 329-336.
- 456 Brunekreef B, van Strien R, Pronk A, Oldenwening M, de Jongste JC, Wijga A e.a. La mano de DIOS...was the PIAMA intervention study intervened upon? *Allergy* 2005; 60(8): 1083-1086.
- 457 Gehring U, Brunekreef B, Fahlbusch B, Wichmann HE, Heinrich J. Are house dust mite allergen levels influenced by cold winter weather? *Allergy* 2005; 60(8): 1079-1082.
- 458 Kuiper S, Maas T, Schayck CP, Muris JW, Schonberger HJ, Dompeling E e.a. The primary prevention of asthma in children study: Design of a multifaceted prevention program. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16(4): 321-331.
- 459 Schonberger HJ, Maas T, Dompeling E, Pisters J, Sijbrandij J, van der HS e.a. Environmental exposure reduction in high-risk newborns: where do we start? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91(6): 531-538.
- 460 de Jong MH, Scharp-Van Der Linden VT, Aalberse RC, Oosting J, Tijssen JG, de Groot CJ. Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cows' milk on the development of atopy. *Arch Dis Child* 1998; 79(2): 126-130.
- 461 de Jong MH, Scharp-Van Der Linden VT, Aalberse R, Heymans HS, Brunekreef B. The effect of brief neonatal exposure to cows' milk on atopic symptoms up to age 5. *Arch Dis Child* 2002; 86(5): 365-369.
- 462 Ezendam J, Opperhuizen A, van Loveren H. Immunomodulation by probiotics: efficacy and safety evaluation. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2005: 340320003/2005.
- 463 Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy* 1996; 51(2): 89-93.
-

- 464 Arshad SH, Bateman B, Matthews SM. Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study. *Thorax* 2003; 58(6): 489-493.
- 465 Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Hallam C, Craven M, Brutsche M e.a. Manchester Asthma and Allergy Study: low-allergen environment can be achieved and maintained during pregnancy and in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(2 Pt 1): 252-258.
- 466 Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358(9277): 188-193.
- 467 Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, Simpson BM, Pipis SD, Kissen P e.a. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(4): 433-439.
- 468 Peat JK, Mahrshahi S, Kemp AS, Marks GB, Tovey ER, Webb K e.a. Three-year outcomes of dietary fatty acid modification and house dust mite reduction in the Childhood Asthma Prevention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(4): 807-813.
- 469 Marks GB, Mahrshahi S, Kemp AS, Tovey ER, Webb K, Almqvist C e.a. Prevention of asthma during the first 5 years of life: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(1): 53-61.
- 470 Moira CY, Ferguson A, Dimich-Ward H, Watson W, Manfreda J, Becker A. Effectiveness of and compliance to intervention measures in reducing house dust and cat allergen levels. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88(1): 52-58.
- 471 Chan-Yeung M, Manfreda J, Dimich-Ward H, Ferguson A, Watson W, Becker A. A randomized controlled study on the effectiveness of a multifaceted intervention program in the primary prevention of asthma in high-risk infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(7): 657-663.
- 472 Becker A, Watson W, Ferguson A, Dimich-Ward H, Chan-Yeung M. The Canadian asthma primary prevention study: outcomes at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(4): 650-656.
- 473 Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, Dimich-Ward H, Rousseau R, Lilley M e.a. The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(1): 49-55.
- 474 Halmerbauer G, Gartner C, Schierl M, Arshad H, Dean T, Koller DY e.a. Study on the Prevention of Allergy in Children in Europe (SPACE): allergic sensitization at 1 year of age in a controlled trial of allergen avoidance from birth. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14(1): 10-17.
- 475 Arshad SH, Bojarskas J, Tsitoura S, Matthews S, Mealy B, Dean T e.a. Prevention of sensitization to house dust mite by allergen avoidance in school age children: a randomized controlled study. *Clin Exp Allergy* 2002; 32(6): 843-849.
- 476 Tsitoura S, Nestoridou K, Botis P, Karmaus W, Botezan C, Bojarskas J e.a. Randomized trial to prevent sensitization to mite allergens in toddlers and preschoolers by allergen reduction and education: one-year results. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(10): 1021-1027.
- 477 Horak F, Jr., Matthews S, Ihorst G, Arshad SH, Frischer T, Kuehr J e.a. Effect of mite-impermeable mattress encasings and an educational package on the development of allergies in a multinational
-

- randomized, controlled birth-cohort study -- 24 months results of the Study of Prevention of Allergy in Children in Europe. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(8): 1220-1225.
- 478 Ram FS, Ducharme FM, Scarlett J. Cow's milk protein avoidance and development of childhood wheeze in children with a family history of atopy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3): CD003795.
- 479 Arshad SH. Allergen avoidance and prevention of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4(2): 119-123.
- 480 Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4): CD003664.
- 481 Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357(9262): 1076-1079.
- 482 Kalliomaki M, Isolauri E. Pandemic of atopic diseases--a lack of microbial exposure in early infancy? *Curr Drug Targets Infect Disord* 2002; 2(3): 193-199.
- 483 Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9372): 1869-1871.
- 484 Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: A cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(4): 1019-1021.
- 485 Bjorksten B. Effects of intestinal microflora and the environment on the development of asthma and allergy. *Springer Semin Immunopathol* 2004; 25(3-4): 257-270.
- 486 Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(1): 184-191.
- 487 Capristo C, Romei I, Boner AL. Environmental prevention in atopic eczema dermatitis syndrome (AEDS) and asthma: avoidance of indoor allergens. *Allergy* 2004; 59 Suppl 78: 53-60.
- 488 Becker AB, Chan-Yeung M. Primary prevention of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8(1): 16-24.
- 489 van Schayck OC, Maas T, Kaper J, Knottnerus AJ, Sheikh A. Is there any role for allergen avoidance in the primary prevention of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2007;
- 490 Voedingscentrum. Voeding van zuigelingen en peuters; uitgangspunten voor de voedingsadvisering voor kinderen van 0-4 jaar. Den Haag: 2007.
- 491 World Health Organization. Global strategy for infant and young child feeding. Geneva: World Health Organization; 2003.
-

- 
- A De adviesaanvraag
  - B De commissie
  - C Geconsulteerde maatschappelijke groeperingen
  - D Verklarende woordenlijst

---

## Bijlagen



---

## De adviesaanvraag

---

Op 18 februari 2004 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad de volgende brief van de de staatssecretaris van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer.

### Advies over astma en luchtwegallergie in relatie tot omgevingsfactoren

Geachte heer Knottnerus,

Hierbij wil ik de Gezondheidsraad vragen mij te adviseren over astma en luchtwegallergie in relatie tot omgevingsfactoren.

Astma en luchtwegallergie zijn veel voorkomende aandoeningen, die niet alleen een grote invloed hebben op de kwaliteit van leven, maar ook op het school- en werkverzuim en op de kosten van de gezondheidszorg. In diverse publicaties wordt vooral bij kinderen een toename beschreven van astma en luchtwegallergie, niet alleen in Nederland maar ook in een reeks andere westerse landen. In Oost en Zuidoost Europa is de prevalentie veel lager en is een dergelijke stijging niet waargenomen. Een erfelijke aanleg voor allergische aandoeningen (atopische constitutie) wordt verondersteld een belangrijke rol te spelen bij het ontstaan van astma en luchtwegallergie. Omdat de genetische samenstelling van de bevolking maar langzaam verandert, worden vooral omgevingsfactoren, al dan niet in interactie met genetische factoren, verantwoordelijk geacht voor de beschreven toename in astma en luchtwegallergie, zonder dat duidelijk is welke factoren dit precies zijn.

Niet alleen in Nederland, maar ook in andere - vooral Europese - landen is de afgelopen jaren veel prospectief onderzoek in gang gezet naar de ontwikkeling van astma en andere allergische aandoeningen van de luchtwegen onder kinderen. Ook de verdere identificatie van beïnvloedbare factoren maakt deel uit van dit onderzoek. Een evaluatie van de resultaten daarvan kan meer inzicht verschaffen in de doeltreffendheid van preventieve maatregelen, zoals allergeenvermijding.

Het bovenstaande leidt mij tot de volgende vragen die ik aan u wil voorleggen:

- 1 Kan de Gezondheidsraad een oordeel geven over de validiteit en de betekenis van de beschikbare prevalentiecijfers van astma en andere luchtwegallergische aandoeningen in Nederland en van de veranderingen die daarin de laatste decennia zijn opgetreden en aangeven of deze gegevens zodanig systematisch zijn verzameld dat gesproken kan worden van een daadwerkelijke toename in de tijd?
- 2 Kan de Gezondheidsraad, in aansluiting hierop, nagaan wat de aard en omvang is van risicogroepen voor het ontwikkelen van astma en luchtwegallergie, en aangeven in hoeverre de huidige monitoringprogramma's naar het vóórkomen van deze aandoeningen in tijd en plaats voldoen om de prevalentie in risicogroepen te volgen?
- 3 Kan de Gezondheidsraad de stand van wetenschap weergeven over het aandeel van en de interacties tussen de verschillende genetische en omgevingsfactoren in het ontstaan en de toename van astma en luchtwegallergie en daarbij ook expliciet aandacht schenken aan de hiaten in kennis op dat gebied?
- 4 Kan de Gezondheidsraad tenslotte aangeven welke preventieve maatregelen ten aanzien van omgevingsfactoren hij - bij welke risicogroepen en in welke levensfase - als meest effectief beoordeelt, zowel ter voorkoming van het ontstaan van astma en andere luchtwegallergieën (primaire preventie) als ter verbetering van de conditie van astma- en luchtwegallergiepatiënten via een reductie van klachten (tertiaire preventie: voorkomen van verergering)?

Ik zou het op prijs stellen dit advies van de Gezondheidsraad in het begin van 2005 van u te ontvangen.

Hoogachtend,  
de staatssecretaris van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer,  
Drs. P.L.B.A. van Geel

---

## De commissie

---

De commissie die het advies heeft opgesteld, bestond uit:

- prof. dr. Ir. B. Brunekreef, *voorzitter*  
hoogleraar milieu-epidemiologie, Institute for Risk Assessment Sciences,  
Universitair Medisch Centrum Utrecht
- prof. dr. R.C. Aalberse  
hoogleraar immunologie, Sanquin, Amsterdam
- dr. C.J.M. van den Bogaard, *adviseur*  
inspecteur medische milieuzaken, VROM-Inspectie
- prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen  
hoogleraar dermato-allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- prof. dr. R. Gerth van Wijk  
hoogleraar allergologie Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- prof. dr. R.A. Hirasing  
hoogleraar jeugdgezondheidszorg, VU Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr. J.C. de Jongste  
hoogleraar kinderpulmonologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- dr. K.R. Krijgsheld, *adviseur*  
senior beleidsadviseur ministerie van VROM
- prof. dr. J.G.R. de Monchy  
hoogleraar allergologie, Academisch Ziekenhuis Groningen

- dr. R. Pieters  
immunotoxicoloog Institute for Risk Assessment Sciences,  
Universitair Medisch Centrum Utrecht
- prof. dr. D.S. Postma  
hoogleraar pulmonologie, Academisch Ziekenhuis Groningen
- dr. A. Sachs  
huisarts Groningen, Julius Centrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- prof. dr. ir. C.P. van Schayck  
hoogleraar preventieve geneeskunde, Universiteit van Maastricht
- dr. ir. H.A. Smit  
epidemioloog, Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- dr. J.H. van Wijnen, *adviseur* (sinds juni 2006)  
arts, epidemioloog, toxicoloog
- drs. M. Drijver, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag

Bij de voorbereiding van de adviestekst is ook advies verkregen van dr. M.M. Verberk, arts, epidemioloog, toxicoloog, Coronel Instituut, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam.

### De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een advieserschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

---

## **Geconsulteerde maatschappelijke groeperingen**

---

De volgende maatschappelijke groeperingen hebben gereageerd op het verzoek om suggesties aan te dragen over het onderwerp ‘astma, allergie en omgevingsfactoren’:

- Astmafonds
- Koepel Behandelcentra Chronisch Zieken
- Landelijk Centrum Hygiëne en Veiligheid, GGD Nederland
- Landelijke werkgroep Allergeenarme woningen
- Medisch milieukundigen bij GGD-en
- Meldpuntennetwerk Gezondheid en Milieu
- Nederlandse Vereniging Kritisch Prikken
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlands Huisartsgenootschap.

De reacties, suggesties en sleutelpublicaties zijn besproken in de commissie.



---

## Verklarende woordenlijst\*

---

### *Allergeen*

Agens dat een allergische immunreactie opwekt.

### *Allergie of allergische reactie*

Allergie is een overgevoeligheidsreactie die wordt geïnitieerd door specifieke immunologische mechanismen<sup>25</sup>.

### *Allergische aandoeningen*

Aandoeningen die door een (al dan niet IgE-gemedieerde) allergische reactie worden veroorzaakt, zoals allergische rhinitis, allergisch astma, constitutioneel eczeem en voedselallergie.

### *Antigeen*

Agens dat een immunreactie opwekt. De immunreactie is wenselijk als het antigeen een ziektekiem is die via de immunreactie wordt bestreden. Als het een allergische immunreactie is, spreekt men van een allergeen.

### *Antistof of immunoglobuline*

Immunoglobulines zijn lichaamseiwitten die in vijf klassen worden onderverdeeld: IgG, IgA, IgM, IgD en IgE. Antistoffen gericht tegen een specifiek allergeen, zoals allergeen-specifiek IgE worden bij blootstelling aan dat allergeen door het lichaam geproduceerd.

---

\* afgestemd met de Gezondheidsraadcommissies 'Voedselallergie', 'Normering allergene stoffen' en 'Herziening en uitbreiding van het Rijksvaccinatieprogramma'

### ***Astma***

Astma is een chronische ontstekingsreactie van de luchtwegen, waarbij vele ontstekingscellen een rol spelen, in het bijzonder mestcellen, eosinofiele leukocyten en T-lymfocyten. Bij gevoelige personen veroorzaakt deze ontsteking terugkerende episodes van piepen, kortademigheid, druk op de borst en hoesten, vooral 's nachts of in de vroege ochtend. Deze symptomen houden gewoonlijk verband met een aanmerkelijke, in de tijd variërende beperking van de ademhaling die ten minste deels omkeerbaar is, ofwel spontaan, ofwel met behulp van medicatie. Deze ontsteking gaat eveneens gepaard met een toename in de luchtwegreactiviteit (prikkelbaarheid van de luchtwegen) voor een veelheid aan prikkels<sup>14,15</sup>.

### ***Atopie***

Een persoonlijke of familiale aanleg om IgE-antistoffen te produceren in reactie op lage doses allergenen, gewoonlijk eiwitten, en om de typische symptomen van astma, rhinoconjunctivitis of eczeem te krijgen<sup>24,25</sup>.

### ***Atopische mars***

Als voedselallergie op jonge leeftijd ontstaat, is dat vaak een van de eerste van een reeks atopische aandoeningen. De term 'atopische mars' wordt gebruikt voor de ontwikkeling van eczeem, gastro-intestinale klachten en voedselallergie gedurende de eerste vijf levensjaren, naar rhinitis en astma op basis van een inhalatieallergie op latere leeftijd<sup>24,25</sup>.

### ***IgE***

Immunoglobuline type E, zie antistof.

### ***Omgevingsfactoren***

Dit advies gaat alleen in op de fysieke omgevingsfactoren die een rol spelen bij het ontstaan, tegengaan of verergeren van astma en allergie. Dit betreft zowel chemische, fysische als biologische factoren.

### ***Overgevoeligheid***

Overgevoeligheid veroorzaakt objectief reproduceerbare symptomen en verschijnselen, opgewekt door blootstelling aan een scherp omschreven stimulus in een dosis die getolereerd wordt door normale personen.

## **Preventie**

Het voorkómen van ongezondheid in het algemeen of van specifieke ziekten in het bijzonder<sup>30</sup>:

### ***primaire preventie***

Het voorkómen van nieuwe gevallen van een ziekte, in de ruime zin des woords, omdat de oorzaak of oorzaken van die ziekte weggenomen is of zijn<sup>30</sup>. De commissie vat dit in dit advies op als het voorkómen van de eerste kenmerken van astma of allergie.

### ***secundaire preventie***

Het opsporen en behandelen van een ziekte voordat de ‘patiënt’ zich daarvan bewust is<sup>30</sup>. Bij astma of allergie betreft dit bijvoorbeeld het testen op bronchiale hyperreactiviteit of op sensibilisatie, nog voordat iemand astmatische of allergische klachten heeft.

### ***tertiaire preventie***

Het voorkómen van verergering van reeds opgetreden ziekten<sup>30</sup>. Voor astma- en allergiepatiënten gaat het dan om het beperken van de ziekteverschijnselen, onder meer door het vermijden van contact met prikkels en allergenen die aanvallen uitlokken.

## **Probiotica**

Probiotica zijn levende bacteriën, die via het voedsel worden toegediend en in staat zijn de darm te bereiken om daar een gunstige invloed uit te oefenen.

## **Sensibilisatie**

Aantoonbare aanwezigheid van allergeen-specifieke antistoffen of immunoglobulinen (IgE) in het lichaam. Bij herhaalde blootstelling aan het allergeen ontstaan bij een deel van de gesensibiliseerde mensen allergische klachten.

## **Voedselallergie**

Een overgevoeligheidsreactie op een voedselbestanddeel waarbij het immuunsysteem is betrokken.

