

Infant atopic manifestations : the role of alternative lifestyle choices

Citation for published version (APA):

Kummeling, I. (2007). *Infant atopic manifestations : the role of alternative lifestyle choices*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2007

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting

Summary in Dutch

'Atopische aandoeningen' is een verzamelnaam voor voedsel- en luchtwegallergie, bepaalde vormen van eczeem, en bepaalde vormen van astma. Het vóórkomen deze aandoeningen is de afgelopen decennia sterk toegenomen in westerse landen, vooral onder kinderen. Wereldwijd wordt onderzocht waarom dit zo is en of leefwijze en omgevingskenmerken hierin een rol spelen. Dit proefschrift presenteert onderzoeksresultaten van het KOALA geboortecohort-onderzoek, een studie naar factoren die een rol spelen in de ontwikkeling van atopische manifestaties in de vroege levensjaren. KOALA staat voor: Kind, Ouder en gezondheid: Aandacht voor Leefwijze en Aanleg.

Hoofdstuk 1 introduceert de achtergrond en het doel van de deelstudie dat beschreven wordt in dit proefschrift, namelijk het onderzoeken van de rol die *alternatieve leefwijzen* spelen in de vroege ontwikkeling van atopische manifestaties. Men vermoedt dat de onderliggende mechanismen en oorzaken van atopische aandoeningen veelvoudig zijn. Hoewel een erfelijke aanleg een fundamentele factor is in de ontvankelijkheid om de ziekte te ontwikkelen, is de snelheid waarmee het vóórkomen van atopische ziekten is gestegen te snel geweest om geheel te kunnen worden verklaard door genetische factoren. Daarom moeten leefwijze en omgevingskenmerken ook een rol spelen. In 1999 rapporteerde een Zweedse onderzoeksgroep dat 7-8 jarige vrijeschool-leerlingen een lagere kans hadden op het ontwikkelen van atopische manifestaties dan 7-8 jarige kinderen die naar een reguliere school gingen. De onderzoekers concludeerden dat een antroposofische leefwijze beschermend zou kunnen werken tegen de ontwikkeling van atopische manifestaties. In dit onderzoek was het echter nog niet mogelijk om vast te stellen wat oorzaak en gevolg was en om te bepalen welke specifieke factor in het geding was, zoals terughoudendheid ten aanzien van kindervaccinaties, een beperkt gebruik van antibiotica en/of het consumeren van biologische voeding. De resultaten van deze Zweedse groep waren voor ons een belangrijke aanleiding om de rol van alternatieve leefwijzen in de ontwikkeling van atopische manifestaties te onderzoeken. Om meer zekerheid te krijgen over de oorzakelijkheid is een prospectieve onderzoek opzet nodig, dat wil zeggen de blootstellingen aan de risicofactoren worden gemeten voordat de ziekte ontstaat. Dit vereist dus dat een groep kinderen wordt gevolgd in een zogenaamd cohortonderzoek. Bovendien moet er voldoende variatie in de onderzoekspopulatie zijn om de bijdrage van verschillende risicofactoren te kunnen ontrafelen.

Het design van de studie wordt uiteengezet in **Hoofdstuk 2**. Om de relatie tussen atopische aandoeningen en leefwijzen die in de algemene populatie minder vaak voorkomen (zoals terughoudendheid ten aanzien van kindervaccinaties, een beperkt gebruik van antibiotica en het consumeren van biologische voeding) goed te kunnen onderzoeken, moesten we een specifieke wervingsprocedure toepassen om deelnemers voor het onderzoek te vinden. In vergelijking met andere Europese geboortecohort-onderzoeken is het KOALA-onderzoek uniek voor wat betreft de grote groep deelnemers met alternatieve leefwijzen (namelijk 491). Zwangere vrouwen met een alternatieve leefwijze zijn specifiek geworven via antroposofische huisartsen en verloskundigen,

antroposofische consultatiebureaus, vrijescholen, posters en flyers in reformwinkels en via tijdschriften voor bepaalde doelgroepen. Naast deze 491 deelnemers met een alternatieve leefwijze hebben we 2343 families met een conventionele leefwijze bereid gevonden om mee te werken. Dit resulteerde in een grote groep mensen met het gewenste, grote contrast in blootstelling aan verschillende voedinggewoonten (biologisch, vegetarisch), kindervaccinaties, antibiotica of de duur van borstvoeding. Door deze grote diversiteit in leefwijze in onze studiepopulatie hadden wij de kans om het onafhankelijke effect van verschillende leefwijzefactoren nader te onderzoeken.

In dit proefschrift zijn drie atopische uitkomsten onderzocht: eczeem (een chronische en jeukende huiduitslag), piepen op de borst (een piepend, fluitend geluid dat geproduceerd wordt in de luchtwegen tijdens het ademen) en atopische sensitisatie (allergie, gekenmerkt door Immunoglobuline E (IgE)-antistoffen die specifiek zijn gericht tegen bepaalde stoffen (allergenen) in voeding of lucht). Eczeem en piepen op de borst werden meerdere keren gedurende de eerste twee levensjaren vastgesteld, via vragenlijsten die naar de ouders werden gestuurd; atopische sensitisatie werd getest op tweejarige leeftijd door het afnemen van een beetje bloed en een daarop volgende laboratoriumanalyse. Hoewel de ziekteverschijnselen eczeem en piepen op de borst beschouwd worden als atopische ziekten omdat ze vanaf de schoolleeftijd vaak samengaan met atopische sensitisatie, hebben de resultaten van verschillende onderzoeksgroepen, waaronder de onze, laten zien dat deze samenhang op jongere leeftijd zwak is. Daarom zijn eczeem, piepen op de borst en atopische sensitisatie in dit proefschrift als aparte uitkomsten bepaald.

Allereerst hebben we onderzocht of ouders met een familiegeschiedenis van atopische klachten kiezen voor bepaalde leefwijzen waarvan bekend is dat ze misschien beschermen tegen atopie (laag-risicogedrag). Als dit het geval is, dan worden kinderen van ouders met een familiegeschiedenis van atopische klachten gekenmerkt door laag-risicogedrag van hun ouders. Als gevolg daarvan zouden onze resultaten vertekend worden door een verschijnsel dat in de epidemiologie 'confounding-by-indication' heet. 'Confounding' is een epidemiologische term die aangeeft dat een gevonden verband tussen twee variabelen (deels) verklaard wordt door een derde variabele (dit kan zijn om een bepaald effect te bereiken (indicatie) of te vermijden (contra-indicatie)). **Hoofdstuk 3** laat zien dat er enkele leefwijzekenmerken waren die verschilden tussen atopische en niet-atopische families, en dat dit afhankelijk was van of de klachten voorkwamen in een van de ouders zelf of in een broertje/zusje van het kind in onze studie. Ouders met een familiegeschiedenis van atopische klachten stelden hun kind minder vaak bloot aan een rokerige omgeving of aan huisdieren dan ouders zonder atopische klachten. Ouders van atopische kinderen zijn minder snel bereid om een volgend kind te laten vaccineren volgens het Rijksvaccinatieprogramma en kiezen vaker voor een alternatief vaccinatieschema. Vanwege deze resultaten hebben we besloten om alle statistische analyses beschreven in de volgende hoofdstukken van het proefschrift te corrigeren voor potentiële confounding-by-indication als gevolg van een familiegeschiedenis van atopische klachten in ouders of broertjes/zusjes. Weinig andere onderzoekers hebben hun analyses apart gecorrigeerd voor atopische klachten in ouders en broertjes/zusjes, en we hebben toekomstige onderzoekers aangeraden om dat te doen.

We vroegen ons af of bepaalde componenten in huisstof, namelijk endotoxine en huisstofmijtallergeen, meer aanwezig waren in de huizen van antroposofische gezinnen. Recentelijk is gesuggereerd dat een hogere microbiële blootstelling, met name aan bacterieel endotoxine, zou kunnen beschermen tegen de ontwikkeling van atopische aandoeningen. Endotoxine is een celwandcomponent van Gram-negatieve bacteriën en is gewoonlijk binnenshuis aanwezig als onderdeel van het huisstof. De resultaten, die gepresenteerd zijn in **Hoofdstuk 4**, suggereren dat in de huizen van antroposofische families, in vergelijking met die van conventionele families, meer huisstof op de woonkamervloer ligt, en dat er daarom ook meer endotoxine per vierkante meter gemeten werd. Er werden geen verschillen gevonden in hoeveelheid huisstof dat was gemeten op de matrassen van de kinderen. Het moet nog worden onderzocht welke karakteristieken van een antroposofische leefwijze precies zorgen voor die hogere gehalten van stof op de vloer. Tevens moet nader onderzocht worden of deze huisstofkenmerken inderdaad een (causale) rol spelen die bijdragen aan een lagere prevalentie van atopie in antroposofische kinderen. Als dat zo is, dan zou een mogelijke verklaring hiervoor zijn dat dat de hoge blootstelling aan endotoxine in huisstof tegengaat dat kinderen allergisch worden voor huisstofmijtallergeen in huisstof (en ook voor andere allergieën).

Er zijn twee mechanismen voorgesteld middels welke vaccinaties een effect zouden kunnen hebben op de ontwikkeling van atopie: ze kunnen ofwel een direct atopie-inducerend immuuneffect hebben, of ze benemen het kind de mogelijke positieve effecten van een natuurlijke infectie op het immuunsysteem. **Hoofdstuk 5** laat echter zien dat kinderen die in de eerste zes maanden ingeënt waren volgens een alternatief vaccinatieschema, of zelfs helemaal niet waren ingeënt, in het eerste levensjaar een gelijke kans hadden op het ontwikkelen van eczeem of piepen op de borst als kinderen die ingeënt waren via het Rijksvaccinatieprogramma. We hebben gevraagd wat de redenen van ouders waren om af te wijken van het Rijksvaccinatieprogramma. Dit toonde aan dat ouders die met name voor kozen vanuit filosofische of religieuze beweegredenen, en niet zo zeer vanwege gezondheidsgerelateerde redenen. Dit beperkte de mogelijkheid dat onze resultaten vertekend waren door confounding-by-contraindication (een beslissing om het vaccineren uit te stellen of weg te laten in verband met ziekte in het kind). Onze resultaten kunnen geruststellend zijn voor ouders die vrezen dat vaccinaties een negatieve invloed hebben op het ontstaan van atopische aandoeningen. Het gelijke risico op het ontstaan van atopische manifestaties in gevaccineerde en ongevaccineerde kinderen verschaftte ook geen bewijs voor een mogelijk direct atopie-inducerend immuuneffect van vaccinaties of de immuunversterkende hulpstoffen (adjuvantia) die gebruikt worden in vaccinaties.

De toegenomen prevalentie van atopische aandoeningen in westerse landen liep parallel aan de toename van antibioticagebruik onder kinderen. Antibiotica verstoren de samenstelling van de darmflora. Daarom zou antibioticagebruik op zeer jonge leeftijd geassocieerd kunnen zijn met atopische ziekten, enerzijds door het verstoren van de bacteriële darmflora of anderzijds door het modifieren van bacteriële infecties. In **hoofdstuk 6** laten we zien dat kinderen die in de eerste zes levensmaanden antibiotica kregen een gelijke kans hadden op eczeem of atopische sensibilisatie in de eerste twee jaar als kinderen die in de eerste zes maanden geen antibiotica hadden gekregen. Het krijgen van

antibiotica was echter wel geassocieerd met een hogere kans om klachten van piepen op de borst te ontwikkelen. Eén mogelijke verklaring voor onze bevinding is dat antibiotica worden voorgeschreven vanwege het piepen op de borst zelf (dit verschijnsel heet in de epidemiologie reverse causation ('omgekeerde oorzakelijkheid')). We hebben gepoogd om deze mogelijkheid te elimineren door de statistische analyses te beperken tot kinderen die geen piepen op de borst hadden tijdens de periode waarin we het antibiotica gebruik maten (de eerste zes levensmaanden). Daardoor hebben we voorkomen dat in de analyses de symptomen van piepen op de borst vooraf gingen aan het gebruik van de antibiotica. Onze studie maakt echter gebruik van door de ouders zelfgerapporteerde symptomen van piepen op de borst en we kunnen niet helemaal uitsluiten dat het kind leed aan piepende bronchitis of andere gerelateerde luchtwegklachten. Antibiotica gebruik tijdens lactatie was ook geassocieerd met piepen op de borst maar op dit moment is het nog te vroeg om aan deze bevinding definitieve conclusies te verbinden.

In toenemende mate geven consumenten in onze samenleving de voorkeur aan de biologische varianten van voedingsproducten met als reden dat biologische voeding gezonder en veiliger zou zijn. Er zijn echter bijna geen wetenschappelijke studies verricht die het effect van biologische voeding op de gezondheid van de mens hebben onderzocht. In **hoofdstuk 7** laten we zien dat het aandeel van biologische producten in het dieet van een kind in zijn eerste twee levensjaren geen invloed had op het ontstaan van atopische manifestaties. Kinderen die nooit biologische producten consumeerden hadden een gelijke kans op piepen op de borst en atopische sensitisatie als kinderen met een dieet dat voor de helft of zelfs bijna helemaal uit de biologische varianten bestond. Echter, voor eczeem was er wel een aanwijzing dat biologische voeding een beschermend effect kan hebben op het ontstaan van eczeem. Om dit meer in detail te onderzoeken, hebben we gekeken naar het effect van afzonderlijke voedingsproducten (zuivel, vlees, fruit, groente en eieren). We vonden een lager risico op eczeem in de eerste twee levensjaren voor kinderen die geheel biologische zuivel consumeerden in vergelijking met kinderen die conventionele zuivel, of zuivel consumeerden die soms biologisch was en soms conventioneel. Deze bevinding moet voorzichtig geïnterpreteerd worden omdat we niet geheel kunnen uitsluiten dat het gaat om biologische zuivel die geconsumeerd wordt als *onderdeel van* een biologisch dieet. Verschillende componenten in de biologische voeding kunnen een rol spelen (bijvoorbeeld endotoxine in zuivel, de verzuursamenstelling van biologische zuivel, of een mogelijk verband tussen het consumeren van biologische zuivel en consumptie van volvette zuivelproducten). Het feit dat we in onze statistische analyses uitgebreid gecorrigeerd hebben voor mogelijke versturende leefwijzen (zoals bijvoorbeeld keuzes ten aanzien van vaccinaties, antibiotica gebruik, borstvoeding of rauwe melk consumptie) maakt het minder waarschijnlijk dat onze bevinding verklaard wordt door confounding. Er zijn nieuwe studies nodig om onze resultaten te bevestigen waarin meer gedetailleerde en kwantitatieve gegevens over het dieet van mensen die biologische zuivel consumeren alsmede de samenstelling van biologische zuivel gezameld moet worden.

In **hoofdstuk 8** bediscussiëren we de resultaten en doen we enkele voorstellen voor toekomstig epidemiologisch onderzoek. We bediscussiëren nogmaals het aspect 'omgekeerde oorzakelijkheid' en geven aan dat het

belangrijk is om rekening te houden met de tijdsrelatie tussen de blootstelling en de uitkomst: namelijk gaat de oorzaak (de blootstelling) inderdaad vooraf aan het effect (uitkomst)? In dit proefschrift hebben we in alle gevallen geprobeerd om omgekeerde oorzakelijkheid te elimineren, door analyses te herhalen bij kinderen die nog geen klachten hadden in de periode waarin de betreffende leefwijzefactor zijn invloed kon uitoefenen. We concluderen daarom ook dat de resultaten die gepresenteerd zijn in hoofdstuk 5, 6 en 7 niet verklaard konden worden door omgekeerde oorzakelijkheid.

Naast de factoren die in dit proefschrift zijn beschreven (zoals huisstof, vaccinaties, antibiotica en biologische voeding) zijn er nog vele andere mogelijke alternatieve leefwijzefactoren die belangrijk kunnen zijn bij het ontstaan van atopische aandoeningen. Deze onderwerpen worden op dit moment bestudeerd door andere onderzoekers binnen het KOALA-onderzoek, bijvoorbeeld de rol van borstvoeding of verschillen in de samenstelling van de darmflora tussen gezinnen met verschillende leefwijzen. Ook krijgt de mogelijke invloed van stress op het ontstaan van atopische manifestaties aandacht in wetenschappelijk onderzoek. Tot op dit moment zijn er nog geen studies verricht naar mogelijke verschillen in psychologische reacties op omgevingsprikkels tussen individuen met een alternatieve of gangbare leefwijze, en dit is een interessant onderwerp voor toekomstig onderzoek.

Opvallend is dat de onderzochte leefwijzefactoren van atopische manifestaties ofwel geassocieerd waren met eczeem (biologische voeding) ofwel met piepen op de borst (antibiotica), maar in geen van de gevallen met atopische sensitisatie. Daarom bevelen we aan dat toekomstig onderzoek zich richt op de afzonderlijke, individuele manifestaties zoals eczeem en piepen op de borst, en apart daarvan op biologische parameters zoals atopische sensitisatie, zoals wij in deze studie hebben gedaan. Ook zou in deze gevallen bekeken moeten worden of de onderzochte klinische manifestaties altijd echt atopisch zijn (dat wil zeggen gebaseerd zijn op de vorming van specifieke IgE-antistoffen).

Als slotopmerkingen doen we aanbevelingen voor internationale samenwerking en afstemming over definities en meetmethoden.