

# LUCHTWEGINFECTIES OP KINDERLEEF- TIJD EN ALLERGISCHE ZIEKTE LATER

**Auteur** W.A.F. Balemans

**Trefwoorden** astma, atopie, bronchiaal NO, eczeem, hygiënehypothese, longfunctie, luchtweginfecties

## Samenvatting

Op 27 oktober 2006 promoveerde W.A.F. Balemans aan de Universiteit Utrecht op het proefschrift getiteld 'The role of childhood respiratory tract infections in the development of

asthma and atopic disease'. Zijn promotor was prof. dr. E.A.M. Sanders en zijn copromotoren waren dr. C.K. van der Ent en dr. M.M. Rovers, Wilhelmina Kinderziekenhuis en UMC Utrecht. (*Ned Tijdschr Allergie* 2007;7:31-3)

## Inleiding

De verhoogde incidentie van astma en allergie in de laatste decennia wordt niet verklaard door genetische factoren, maar berust waarschijnlijk op de veranderende omgevingsinvloeden en de westerse levensstijl. Een evident voorbeeld hiervan is de snelle toename van allergische ziekten in het voormalige Oost-Duitsland na de val van het IJzeren Gordijn.<sup>1</sup> In 1989 suggereerde David Strachan dat in grote gezinnen de jongste kinderen vaker worden blootgesteld aan allerlei infecties dan kinderen in kleine gezinnen. Juist die vroege expositie aan microben zou bescherming bieden tegen de ontwikkeling van allergie.<sup>2</sup> Recent immunologisch onderzoek laat zien dat onvoldoende stimulatie van regulatoire T-cellen door micro-organismen in de darm en de luchtwegen, zou kunnen leiden tot auto-inflammatoire ziekten, zoals diabetes type I, maar ook tot allergische ziekten.<sup>3</sup>

## Paradox

Epidemiologisch bewijs dat infecties tijdens de kinderleeftijd beschermen tegen de ontwikkeling van astma en allergie, is voornamelijk gebaseerd op studies die de relatie tussen gezinsgrootte of crèchebezoek, en allergie later in het leven, hebben onderzocht. Gezinsgrootte en crèchebezoek zijn echter surrogaatmarkers voor infectie-expositie. Welke specifieke (luchtweg)infecties in het vroege leven een causaal verband hebben met een verminderde kans op allergie is niet aangetoond. Studies die de

relatie tussen surrogaatmarkers voor infecties en het ontwikkelen van allergie beschrijven, tonen vaak een beschermend effect aan.<sup>4</sup> Echter, studies die betrekking hebben op de directe relatie tussen luchtweginfecties en allergie, vinden positieve associaties, wat op een vergrote kans op allergie wijst.<sup>5</sup> Talloze methodologische problemen in observatoire studies kunnen verantwoordelijk zijn voor deze paradox. De tijdsrelatie tussen infectie en uitkomstmaat, zoals astma of allergie, is bijvoorbeeld vaak onduidelijk. Het zou kunnen zijn dat een positieve relatie berust op omgekeerde causaliteit. Dit wil zeggen dat luchtweginfecties mogelijk niet de oorzaak zijn van de allergische ontwikkeling, maar dat een erfelijke aanleg voor allergie meer kans geeft op luchtweginfecties, of dat deze luchtweginfecties meer symptomen geven bij personen met allergie.<sup>6</sup>

## Cohortstudie

Het cohortonderzoek dat beschreven is in dit proefschrift bood een unieke kans om de rol van luchtweginfecties tijdens de kinderleeftijd op de ontwikkeling van astma en allergie bij volwassenen te onderzoeken. Ruim 1.300 kinderen, geboren in Nijmegen in het begin van de jaren 80 van de vorige eeuw, zijn in de leeftijd van 2-8 jaar prospectief onderzocht op het natuurlijk beloop van otitis media-infecties.<sup>7,8</sup> Nauwgezette en uitgebreide informatie van bovensteluchtweginfecties en lagere-luchtwegklachten zijn gedocumenteerd. Voor het

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Recidiverende bovensteluchtweginfecties op de kinderleeftijd beschermen niet tegen allergische ziekten op jong volwassen leeftijd.
2. De hygiënehypothese berust voornamelijk op de indirecte waarneming dat gezinsgrootte en crèche-bezoek beschermen tegen allergische ontwikkeling.
3. Welke infecties of andere blootstellingen in het vroege leven, een causaal verband houden met een verminderde kans op allergie is niet aangetoond.

in dit proefschrift beschreven onderzoek werden deelnemers, op een leeftijd van ongeveer 21 jaar, opnieuw uitgenodigd deel te nemen. Voor deze studie is gebruik gemaakt van een vragenlijst naar het voorkomen van astma en allergische ziekten (de zogenoemde 'ISAAC Questionnaire') en daarnaast werden de longfunctie, het bronchiaal NO en de IgE-concentratie bepaald.<sup>9</sup>

### Resultaten

De studie laat zien dat recidiverende bovensteluchtweginfecties tussen 0-2, 2-4 en 4-8 jaar niet beschermen tegen de ontwikkeling van astma, hooikoorts en/of eczeem op volwassen leeftijd (21 jaar). Lagereluchtwegklachten zijn evenwel positief geassocieerd met astma bij jonge volwassenen.<sup>10</sup>

Studie-uitkomsten zijn vaak gebaseerd op vragenlijsten. Dit heeft tot gevolg dat de verkregen definitie van astma slechts ten dele de complexiteit van het ziektebeeld beschrijft. Bij 406 van de 693 deelnemers werd daarom tevens de associatie tussen recidiverende luchtweginfecties op de kinderleeftijd, en de objectieve maten van astma en allergie op jonge volwassen leeftijd bestudeerd.

Recidiverende bovensteluchtweginfecties bleken niet geassocieerd te zijn met de objectieve longfunctieparameters, noch met de IgE-concentraties of het bronchiaal NO. Concluderend mag dus worden gesteld dat in dit bevolkingscohort geen relatie lijkt te bestaan tussen het doormaken van recidiverende verkoudheden op de kinderleeftijd en het voorkomen van atopische ziekte op jong volwassen leeftijd.

### Discussie

De hier beschreven studie is een van de weinige studies over de relatie tussen luchtweginfecties en

allergie, met een opvolgtijd van kindertijd tot volwassenheid. Volwassenen zouden echter een ander fenotype astma kunnen hebben dan kinderen. Het zou dus kunnen zijn dat een vergelijking niet goed mogelijk is. Bovendien wordt het concept van de hygiënehypothese niet alleen verklaard door het voorkomen van recidiverende bovensteluchtweginfecties. Expositie aan talloze andere factoren, zoals gastro-intestinale infecties en gram-negatieve micro-organismen, kunnen het immunologische systeem beïnvloeden. Welvaart heeft belangrijke veranderingen in de expositie aan deze factoren teweeggebracht.

Tot slot wordt door sommige auteurs gesuggereerd dat alleen infecties in het eerste levensjaar de ontwikkeling van allergie beïnvloeden. Andere studies laten echter zien dat ook exposities na het derde jaar nog invloed kunnen hebben op de ontwikkeling van allergie.<sup>1</sup> Hoewel in deze studie de data met betrekking tot infecties in de eerste 2 jaren retrospectief zijn verkregen en daarmee wat minder valide kunnen zijn, tonen de hier beschreven data geen relatie aan tussen bovensteluchtweginfecties en allergie voor en na de kinderleeftijd.

### Referenties

1. Von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998;351:862-6.
2. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
3. Rook GA, Brunet LR. Old friends for breakfast. *Clin Exp Allergy* 2005;35:841-2.
4. Karmaus W, Botezan C. Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:209-17.
5. Nystad W, Skrondal A, Magnus P. Day care attendance, recurrent respiratory tract infections and asthma.



*Int J Epidemiol* 1999;28:882-7.

6. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005;201:937-47.

7. Zielhuis GA, Rach GH, Van den Broek P. Screening for otitis media with effusion in preschool children. *Lancet* 1989;11:311-4.

8. Schilder AG, Zielhuis GA, Van den Broek P. The otological profile of a cohort of Dutch 7.5-8-year olds. *Clin Otolaryngol* 1993;18:48-54.

9. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in the prevalence of asthma symptoms: the international study of asthma and allergies in childhood. *Eur Resp J* 1998;12:315-35.

10. Balemans WA, Rovers MM, Schilder AG, Sanders EA, Kimpen JL, Zielhuis GA, et al. Recurrent childhood upper respiratory tract infections do not reduce the risk of adult atopic disease. *Clin Exp Allergy* 2006;36:198-203.

Ontvangen 28 november, geaccepteerd 21 december 2006.

## Correspondentieadres

**Dr. W.A.F. Balemans, kinderarts-pulmonoloog**

St. Antonius Ziekenhuis

Afdeling Kindergeneeskunde

Postbus 2500

3430 EM Nieuwegein

Tel.: 030 609 20 71

Fax: 030 609 26 02

E-mailadres: [w.balemans@antonius.net](mailto:w.balemans@antonius.net)

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: afdeling Kinderlongziekten Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht.