

idoctor

Nr 19 - 2023

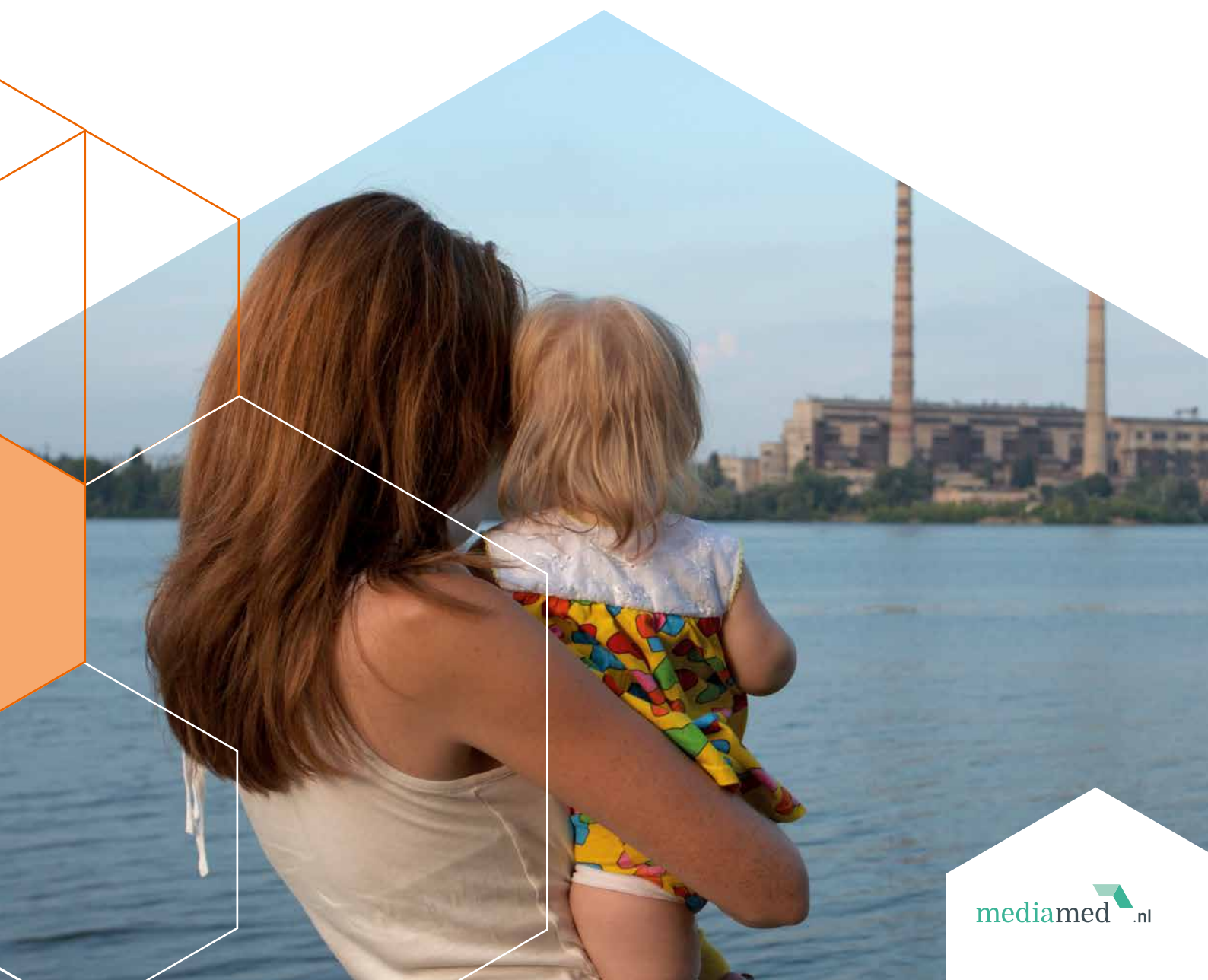
Nascholingsmagazine Longziekten

Onder redactie van:

Dr. Gerdien Tramper

In dit nummer:

Longfunctieontwikkeling | Micro-organismen en astma
Zorg voor volwassenen met BPD | Luchtvervuiling en longgezondheid



TYPE 2 INFLAMMATIE

EOSINOFIELEN

FeNO

OCS AFHANKELIJKHEID

DUPIXENT® 

EEN HELDER PAD

Voor patiënten (12+) als aanvullende onderhoudsbehandeling van **ERNSTIG ASTMA MET TYPE 2 INFLAMMATIE** gekenmerkt door **VERHOOGDE BLOEDEOSINOFIELEN EN/OF VERHOOGDE FENO**, die onvoldoende kunnen worden behandeld met hooggedoseerde ICS plus een ander geneesmiddel voor onderhoudsbehandeling¹⁻⁴

Voor kinderen van 6 t/m 11 jaar oud als aanvullende onderhoudsbehandeling van ernstig astma met type 2 inflammatie gekenmerkt door verhoogde bloedeosinofielen en/of verhoogde fractie van stikstofmonoxide in de uitgeademde lucht (FeNO), die onvoldoende kunnen worden behandeld met medium tot hoog gedoseerde ICS plus een ander geneesmiddel voor onderhoudsbehandeling.¹



De **EERSTE EN ENIGE** biological die twee van de centrale cytokines van type 2 inflammatie IL-4 en IL-13 blokkeert¹

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de website van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl.)

1. SmPC Dupixent® 2. Castro M, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma N Engl J Med. 2018 DOI: 10.1056/NEJMoa1804092 (QUEST). 3. Rabe KF, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma N Engl J Med. 2018 DOI: 10.1056/NEJMoa1804093 (VENTURE). 4. Corren J, et al. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma J Allergy Clin Immunol Pract 2020(8);Iss 2:516-526 Voor VPI zie elders in het blad.

DUPIXENT® 
(dupilumab) Injectie

4

Luchtwegproblemen met wortels in de vroege jeugd

Interview met:

Dr. Gerdien Tramper

7

Longfunctieontwikkeling bij matig tot laat prematuur geboren kinderen

Met medewerking van:

Dr. Elianne Vrijlandt

13

Hoe micro-organismen de kans op astma kunnen verkleinen

Met medewerking van:

Prof. dr. Hermelijn Smits

18

Verbeteren van de zorg voor volwassenen met bronchopulmonale dysplasie

Met medewerking van:

Dr. Lieke Kamphuis

22

Luchtvervuiling en longgezondheid op kinderleeftijd

Met medewerking van:

Dr. Ismé de Kleer

Hoofdredactioneel

Veel luchtwegproblemen hebben hun oorsprong tijdens de eerste levensjaren. Als iemand zich presenteert met klachten op latere leeftijd, wordt dit vaak niet herkend.

Dit nascholingsmagazine richt zich daarom op allerlei aspecten die de longgezondheid in de eerste levensjaren beïnvloeden. Dr. Elianne Vrijlandt bespreekt het verhoogde risico op luchtwegklachten door vroeggeboorte met een verminderde longontwikkeling als gevolg. Prof. dr. Hermelijn Smits vertelt over de rol van micro-organismen op onze gezondheid bij het trainen van ons immuunsysteem en daarbij het voorkomen van luchtwegproblemen. Het onderwerp waaraan dr. Lieke Kamphuis bijdraagt is bronchopulmonale dysplasie op volwassen leeftijd, een aandoening die voorkomt na extreme vroeggeboorte en waarvoor zij een expertisecentrum heeft opgericht. Tot slot vertelt dr. Ismé de Kleer over het effect van de luchtkwaliteit op de ontwikkeling van de longen en longziekten, en wat artsen kunnen doen om dit effect te verlagen.

Ik hoop dat u dit magazine met veel plezier leest en dat het leidt tot meer bewustwording voor longziekten met een oorsprong op jonge leeftijd. Kennis over en onderzoek naar dit onderwerp zijn belangrijk om deze patiënten levenslang gezondere longen te geven.



Gerdien Tramper
Gasthoofdredacteur

Colofon

Jaargang 6, nummer 19.
Het Nascholingsmagazine Longziekten is een onafhankelijke uitgave van iDoctor B.V. en wordt in Nederland verspreid onder longartsen (i.o.), verpleegkundig specialisten, longverpleegkundigen en PA's.
Oplage 1000 exemplaren.

Contact
iDoctor B.V.
Mercatorlaan 1200,
3528 BL Utrecht
+31 (0)30 7603620
staff@idoctornet.com

Uitgever
Carlo Nieuwlands

Coördinatie en eindredactie
Koen Scheeders,
Jacqueline Reit

Ontwerp
IJzersterk, Rotterdam

DTP
Michèle Duquesnoy

Drukwerk en verspreiding
Drukkerij Badoux

Adressen
IQVIA

Beeld
iStock
VFA Solutions

© 2023

Het is niet toegestaan zonder voorafgaande toestemming van iDoctor B.V. artikelen of delen daarvan over te nemen en publiceren of verspreiden in de meest brede zin van het woord. De Algemene Voorwaarden van iDoctor B.V., gedeponeerd bij de KvK te Utrecht, zijn van toepassing. iDoctor heeft waar nodig, aan de auteursrechtelijke verplichtingen voldaan. Eenieder die meent aanspraken te moeten ontlenen aan in deze uitgave opgenomen teksten en afbeeldingen, dient zich in verbinding te stellen met de uitgever.



INTERVIEW

Gerdien Tramper,
Kinderarts, Franciscus Gasthuis & Vlietland,
Rotterdam



Els van den Brink

Luchtwegproblemen met wortels in de vroege jeugd

Veel luchtwegproblemen hebben hun oorsprong in de eerste levensjaren, bijvoorbeeld door vroeggeboorte of blootstelling aan luchtvervuiling. Maar ze worden lang niet altijd herkend. Vaak verminderen de luchtwegproblemen namelijk op een gegeven moment in de kindertijd. Als op volwassen leeftijd de problemen terugkomen, wordt de link niet altijd gelegd. Gasthoofdredacteur en kinderarts Gerdien Tramper hoopt hier meer bewustwording voor te creëren.

Gerdien Tramper is kinderarts in het Franciscus Gasthuis & Vlietland en doet onderzoek naar (luchtweg)infecties, astma en vroeggeboorte. Met dit nascholingsmagazine wil ze aandacht vragen voor de impact van de eerste levensjaren op luchtwegproblemen op latere leeftijd. “Het feit dat veel luchtwegproblemen al begonnen zijn in de eerste levensjaren, is te vaak onderbelicht.”

Impact van vroeggeboorte

“Acht tot tien procent van de kinderen wordt te vroeg geboren, meestal na een zwangerschapsduur van tweeëndertig tot zesendertig weken”, zegt Tramper. “Deze kinderen hebben een verhoogde kans op luchtwegproblemen, lagere luchtweginfecties en een afwijkende longontwikkeling.” Bij extreem tot zeer prematuur geboren kinderen [na een zwangerschapsduur van minder dan tweeëndertig weken, red.] zijn de longen nog minder ontwikkeld en is de kans op luchtwegproblemen nog groter.” Bij deze kinderen komt bronchopulmonale dysplasie (BPD) ook vaak voor.

“Het feit dat dit bij de behandeling van volwassen longpatiënten een onderbelicht thema is, is op zich wel begrijpelijk”, zegt Tramper. “Bij veel kinderen zijn de luchtwegproblemen tijdens de kindertijd verdwenen, vooral bij degenen die matig tot laat vroeggeboren zijn [na een zwangerschapsduur van tweeëndertig tot zesendertig weken, red.]. Als ze vervolgens op volwassen leeftijd opnieuw luchtwegproblemen krijgen, is het te begrijpen dat zowel de patiënt als de arts dit beleeft als een nieuwe aandoening.” En dat terwijl het alsnog een gevolg kan zijn van de vroeggeboorte en luchtwegproblemen op jonge leeftijd. “Het is belangrijk dat een longarts zich dit realiseert en daar bij de patiënt ook naar vraagt. Dat kan namelijk helpen om de klachten te verklaren. Soms kan het ook bepalend zijn voor de keuzes die gemaakt worden voor de behandeling”, zegt Tramper.

Minder luchtweginfecties door immuunmodulatie

De impact van vroeggeboorte op luchtwegproblemen is een onderwerp dat Tramper na aan het hart ligt en een grote rol speelt in haar dagelijks werk. Naast haar klinische werkzaam-

heden geeft zij leiding aan het wetenschappelijk onderzoek binnen het Franciscus Gasthuis & Vlietland. “Mijn focus ligt bij infecties bij pasgeborenen en luchtwegproblemen na vroeggeboorte”, vertelt ze. Zo coördineert ze meerdere onderzoeksprojecten die erop gericht zijn om deze luchtwegproblemen te verminderen door verschillende interventies.

Eén van die projecten is de PROTEA-studie. Het doel van deze studie is om te onderzoeken of vroeggeboren kinderen minder last krijgen van luchtwegproblemen als ze tijdens hun eerste levensjaar een bacterieel lysaat krijgen toegediend. Dit is een mengsel dat fragmenten bevat van pathogene bacteriën, dat oraal kan worden toegediend. Deze fragmenten kunnen zelf geen infectie veroorzaken, maar worden in de darmen wel gepresenteerd aan de immuuncellen. Deze vorm van afweersterking wordt immuunmodulatie genoemd. “Eerder is al bij oudere kinderen aangetoond dat dit infecties kan voorkomen en astma-aanvallen kan verminderen”, zegt Tramper. “In ons eigen onderzoek richten wij ons specifiek op matig tot laat vroeggeboren kinderen, om te zien of ze hierdoor minder last hebben van lagere luchtweginfecties en piepende ademhaling na hun eerste levensjaar. We hopen daarbij ook biomarkers te vinden die kunnen voorspellen of de behandeling aanslaat.”

Ook met de LONGlove-studie richten Tramper en haar collega's zich op matig tot laat vroeggeboren kinderen. In dat geval ligt de focus bij een multidisciplinair zorgpad, waarbij de ouders via een app uitleg en advies krijgen, en met behulp van een Ventica-apparaat zelf een longfunctiemeting kunnen doen bij hun kind tijdens de slaap, en thuis de luchtkwaliteit meten. “We hopen hiermee eerder risicofactoren te kunnen signaleren en verslechtering van de longgezondheid te kunnen voorkomen”, vertelt Tramper. “Dit zijn echt spannende onderzoeken. We zijn heel benieuwd wat hier uit gaat komen en wat de gevolgen zullen zijn voor de lange termijn.”

Geen routinematige opvolging

Om dit thema verder uit te diepen, heeft Tramper vier verschillende onderwerpen gekozen voor dit nascholingsmagazine. Bij het eerste artikel ligt de focus bij de matig tot laat vroeggeboren

kinderen, een groep waarvan veel artsen zich niet bewust zijn dat ook zij op latere leeftijd een verhoogd risico hebben op luchtwegklachten. “Ik heb hiervoor Elianne Vrijlandt gevraagd, kinderarts in het UMCG, omdat zij specifiek onderzoek heeft gedaan naar de longontwikkeling bij matig tot laat vroeggeboren kinderen en de gevolgen daarvan op de lange termijn”, zegt Tramper. “Op dit moment is er op basis van onderzoeksresultaten nog geen reden om alle matig tot laat vroeggeboren kinderen op te volgen op gebied van longgezondheid.” Ze hoopt dat er in de toekomst nog biomarkers of klinische variabelen zullen worden ontdekt, die kunnen helpen om de personen te selecteren met een extra verhoogd risico op luchtwegproblemen. Daarmee zou een kleinere groep geselecteerd kunnen worden voor wie opvolgen wel zinvol is. Maar dat, zegt Tramper, is nog toekomstmuziek.

Training van het immuunsysteem

Voor het tweede nascholingsartikel heeft Tramper de medewerking gevraagd van Hermelijn Smits, met wie ze ook samenwerkt voor de PROTEA-studie. Smits is hoogleraar immuunmodulatie door gastheercommensaal-interacties in het LUMC. Ze richt zich vooral op de positieve rol die micro-organismen kunnen spelen voor onze gezondheid, via het microbiom en het immuunsysteem. Contact met bepaalde micro-organismen is namelijk ook nodig om het immuunsysteem op een goede manier te trainen en te zorgen voor een goede balans. “Enerzijds moet het immuunsysteem alert zijn om kwade indringers tegen te houden, anderzijds moet het niet overreageren tegen onschuldige indringers of lichaamseigen stoffen”, zegt Tramper. “Juist dat is het probleem bij de steeds vaker voorkomende allergieën en auto-immuunziekten.” Diverse onderzoeken hebben laten zien dat dit soort aandoeningen vaker voorkomen in een stedelijke omgeving, en minder bij kinderen die opgroeien op familieboerderijen en traditionele gemeenschappen zoals de Amish in de VS. In het tweede nascholingsartikel wordt de oorzaak hiervan uitgelegd, waarbij duidelijk wordt gemaakt dat de bekende hygiënehypothese is vervangen door de ‘old friends’-hypothese. “Toekomstige toepassingen van het onderzoek van Smits zijn primaire preventie op kinderleeftijd, maar mogelijk ook secundaire preventie op oudere leeftijd. Modulatie van het immuunsysteem is wellicht makkelijker op jonge leeftijd, maar kan op oudere leeftijd ook worden ingezet om het beloop van luchtwegziekten te beïnvloeden. Het is voor longartsen goed om zich bewust te zijn van deze ontwikkelingen”, vindt Tramper.

Uniek expertisecentrum

Het Erasmus MC herbergt een uniek expertisecentrum voor volwassenen met aangeboren longziekten. Hier worden veel patiënten behandeld met BPD, een aandoening die vooral voorkomt bij extreem of zeer prematuur geboren kinderen doordat de longen onvoldoende zijn ontwikkeld. Longarts Lieke Kamphuis, die dit expertisecentrum in 2019 heeft opgericht, deelt in het derde nascholingsartikel de nieuwste inzichten met

betrekking tot BPD. “Dit is een aandoening die vaak onvoldoende wordt herkend bij volwassenen”, zegt Tramper. “Heel vaak zijn er problemen op hele jonge leeftijd, maar gaat het relatief goed, tot de klachten op een gegeven moment toch terugkomen op volwassen leeftijd. Dan wordt er lang niet altijd aan BPD gedacht.” Het mooie van het expertisecentrum is niet alleen dat het zorg op maat levert voor deze patiëntengroep, maar ook dat het veel kennis en expertise kan ontwikkelen doordat er zoveel van deze patiënten worden gezien. “Ik zou longartsen aanraden om bij een patiënt met vroeggeboorte en mogelijke verdenking van BPD laagdrempelig contact op te nemen met het expertisecentrum om te overleggen over de behandeling”, zegt Tramper.

Lobby voor een betere luchtkwaliteit

Voor het vierde en laatste nascholingsartikel had Tramper direct al haar collega Ismé de Kleer op het oog, die heel betrokken is bij het thema luchtkwaliteit. In de Rijnmond speelt dat thema nog meer dan in veel andere delen van Nederland dankzij de zware industrie in die regio. “Ismé is eigenlijk een ambassadeur voor schone lucht, omdat ze als kinderlongarts ook direct in de praktijk ziet wat luchtvervuiling doet op de klachten van patiënten en de ontwikkeling van longziekten”, zegt Tramper. “Bij kinderen op jonge leeftijd heeft de luchtkwaliteit ook invloed op de longontwikkeling. Aan de luchtkwaliteit binnenshuis valt vaak nog wel wat te doen, met maatregelen zoals goede ventilatie en aandachtspunten zoals hout stoken en kaarsen. Hier is nog veel onbekendheid over.”

Met betrekking tot het effect van de luchtkwaliteit buitenshuis op de ontwikkeling van longziekten is nog meer lobby nodig, zowel nationaal als internationaal, zegt Tramper. “Het moment is nu wel aangebroken dat steeds meer mensen ervan doordrongen zijn dat het belangrijk is om hier stappen in te ondernemen. Interessant is dat Ismé zich daar ook over uitsprekt, ook in de lokale politiek. Je merkt dat je als kinderarts wel invloed kan uitoefenen, omdat wij in de praktijk zien wat de invloed is van luchtvervuiling op de luchtwegklachten. Dat standpunt kunnen we duidelijk overbrengen en is het afgelopen jaar ook door de gemeente meegenomen.”

Een continuüm

Tramper is zelf ook betrokken bij een onderzoek naar de oorsprong en optimale behandeling van astma-aanvallen onder zowel tieners als volwassenen, waarin onder andere de luchtkwaliteit wordt gemeten. Ze besluit: “Dit onderzoek, waarin kinderartsen en longartsen samenwerken, is een mooie illustratie van het feit dat de scheiding tussen kindergeneeskunde en volwassen geneeskunde eigenlijk heel arbitrair is. Het is een continuüm van ziekten met wisselende expressie per leeftijdsfase. Wat wij zien op jongere leeftijd, zien longartsen weer terug op oudere leeftijd. We hebben dan wel afgesproken dat kindergeneeskunde stopt bij 18 jaar, maar die leeftijdsgrens is natuurlijk heel kunstmatig. Kindergeneeskunde is van invloed op alle levensfasen.” ●

NASCHOLING

Longfunctie- ontwikkeling bij matig tot laat prematuur geboren kinderen

Met medewerking van:



Dr. Elianne Vrijlandt,
Kinderlongarts, UMCG,
Groningen



Jessica Brussee

Samenvatting

Prematuur geboren kinderen hebben direct na de geboorte vaak problemen met de ademhaling, doordat hun longen nog niet volledig zijn uitgerijpt op het moment dat zij aan de buitenwereld worden blootgesteld. De problemen zijn het meest uitgesproken bij extreem prematuren (geboorte na minder dan 32 weken zwangerschap). Maar ook bij matig tot laat prematuur geboren kinderen kan een verminderde longontwikkeling leiden tot luchtwegklachten. Daarnaast laat de longfunctie op verschillende leeftijden afwijkingen zien, zowel in de kinderjaren als op adolescentie en volwassen leeftijd. Voor longartsen en huisartsen is het belangrijk om zich bewust te zijn van een eventuele vroeggeboorte en de gevolgen die dit op latere leeftijd kan hebben op de longgezondheid.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u dat:

- Matig tot laat prematuur geboren kinderen op latere leeftijd een verhoogd risico hebben op luchtwegklachten;
- Matig tot laat prematuur geboren kinderen op latere leeftijd, en zelfs tot in volwassenheid, een verhoogd risico hebben op een verminderde longfunctie;
- Er geen overtuigend wetenschappelijk bewijs is om de totale groep van matig tot laat prematuur geboren kinderen routinematig op te volgen;
- Het wel belangrijk is dat longartsen en huisartsen zich ervan bewust zijn dat ook een matig tot late vroeggeboorte op latere leeftijd luchtwegproblemen kan geven.

Prematuur geboren kinderen hebben direct na de geboorte vaak problemen met de ademhaling. Dit komt doordat hun longen nog niet volledig zijn uitgerijpt op het moment dat zij aan de buitenwereld worden blootgesteld. Bij zeer tot extreem prematuren, geboren na een zwangerschap korter dan 32 weken (tabel 1) [1,2], zijn de luchtwegproblemen vaak het meest uitgesproken. Zij lopen het risico om bronchopulmonale dysplasie (BPD) te ontwikkelen (zie het artikel elders in dit magazine).[3] Ook bij kinderen geboren na een zwangerschapsduur van 32 tot 37 weken, de zogenaamde matig tot laat prematuren (MLP), kan vroeggeboorte tot luchtwegproblemen leiden. Dit artikel bespreekt de mate waarin matig tot laat prematuur geboren kinderen last hebben van luchtwegklachten en een verminderde longfunctie op verschillende leeftijden. Daarnaast gaat het in op de follow-up van prematuur geboren kinderen. Tot slot komt aan de orde dat het belangrijk is om ook bij de MLP-groep de voorgeschiedenis van de premature geboorte in het oog te houden wanneer zij zich op de kinder- of volwassen leeftijd presenteren met luchtwegklachten.

Luchtwegproblemen bij matig tot laat prematuren

Verskillende studies laten zien dat prematuur geboren kinderen in de kinderleeftijd meer last hebben van luchtwegklachten dan à terme geboren kinderen.[4] Kinderen die zeer prematuur geboren zijn en/of BPD hebben lijken daarbij meer risico op luchtwegklachten te hebben dan matig tot laat prematuur geboren kinderen.

Een meta-analyse van onderzoekers van het MUMC+ / Universiteit Maastricht laat zien dat het risico op luchtwegklachten

toeneemt naarmate een kind vroeger geboren is. De onderzoekers verzamelden de data van dertig observationele studies met daarin ruim 1,5 miljoen kinderen. Hierin bestudeerden zij de associatie tussen vroeggeboorte en luchtwegklachten zoals astma en een piepende ademhaling op een leeftijd variërend van 0 tot 14 jaar. 13,7% van de prematuur geboren kinderen had in de kinderleeftijd last van astma of een piepende ademhaling. Bij à terme geboren kinderen gold dit voor 8,3% van de kinderen. Zeer prematuur geboren kinderen (zwangerschapsduur korter dan 32 weken) hebben drie keer zo vaak last van astma of een piepende ademhaling dan à terme geboren kinderen (crude OR 3,00; 95% BI 2,61-3,44, adjusted OR 2,81; 95% BI 2,52-3,12). Bij kinderen geboren na een zwangerschapsduur van 32 tot 37 weken, de zogenaamde matig tot laat prematuur geboren kinderen, is dit risico 1,5 keer hoger (crude OR 1,49; 95% BI 1,34-1,66, adjusted OR 1,37; 95% BI 1,17-1,62).[5]

De Groningse prospectieve cohortstudie Pinkeltje (internationaal: Lollipop) laat zien dat matig tot laat prematuur geboren kinderen in de eerste vijf levensjaren meer last hebben van luchtwegklachten dan à terme geboren kinderen. In hun eerste levensjaar worden zij bovendien vaker in het ziekenhuis opgenomen vanwege luchtwegproblemen. Op 4- en 5-jarige leeftijd hebben zij vaker last van hoesten, een piepende ademhaling en kortademigheid. Daarnaast gebruiken zij op die leeftijd vaker medicatie zoals inhalatiecorticosteroïden en antibiotica en verzuimen zij vaker van school vanwege luchtwegklachten. De studie laat geen grote verschillen zien tussen matig tot laat prematuren en zeer prematuren (tabel 2).[6].

De Britse Millennium Cohort Study wijst uit dat kinderen geboren na een zwangerschap korter dan 37 weken een hoger risico hebben op luchtwegklachten dan à terme geboren kinderen (39 tot 41 weken). Van deze kinderen verzamelden de onderzoekers op 3-, 5-, 7- en 11-jarige leeftijd informatie over luchtwegklachten en het gebruik van astmamedicatie. Prematuur geboren kinderen hadden vaker last van een piepende ademhaling dan à terme geboren kinderen. Dit gold zowel voor kinderen die alleen luchtwegklachten hadden op jonge leeftijd ('early-remittent wheeze'; klachten op 3 en/of 5 jaar, maar niet daarna) als voor kinderen met persisterende luchtwegklachten ('persistent/relapsing wheeze'; klachten op 3 en/of 5 jaar plus

klachten op 7 en/of 11 jaar). Dit effect was het meest uitgesproken voor kinderen geboren na een zwangerschap korter dan 32 weken en na een zwangerschapsduur van 32 tot 33 weken (tabel 3).[7]

Tot slot blijkt uit een Deense studie, gebaseerd op registratie-data, dat prematuur geboren kinderen vaker astmamedicatie op recept gebruiken dan à terme geboren kinderen. De onderzoekers vergeleken het gebruik van medicatie voor verschillende leeftijdscohorten variërend van 0-2-jarigen (geboren in 2009) tot 25-31-jarigen (geboren in 1980-1986). Zij zagen allereerst dat hoe vroeger kinderen geboren zijn,

Tabel 1. De classificatie van het moment waarop een kind wordt geboren. [1,2]

	Geboorte na een zwangerschapsduur van:
Extreem prematuur *	Korter dan 28 weken
Zeer prematuur *	28 tot 32 weken
Matig prematuur	32 tot 34 weken
Laat prematuur	34 tot 37 weken
Vroeg à terme	37 tot 39 weken
À terme	39 tot 41 weken
Laat à terme	41 tot 42 weken
Post terme	42 weken of langer

* De categorieën extreem en zeer prematuur worden in onderzoek vaak samengenomen tot één categorie (zwangerschapsduur korter dan 32 weken). Hetzelfde geldt voor de categorieën matig en laat prematuur (zwangerschapsduur 32 tot 37 weken).

Tabel 2. Een selectie van de resultaten uit het Groningse Pinkeltje-onderzoek, bij follow-up op 1- en 5-jarige leeftijd: uitkomstmaten op 1- en 5-jarige leeftijd.[6]

Leeftijd bij follow-up	Zeer prematuur (I)	Matig-laat prematuur (II)	À terme (III)	P-waarde	
				(I vs II)	(II vs III)
1 jaar					
• Luchtwegklachten	32%	22%	13%	<0,001	<0,001
• Ziekenhuisopname vanwege respiratoire problemen	17%	6%	3%	<0,001	<0,001
5 jaar					
• Piepende ademhaling (overdag)	34%	28%	19%	NS*	0,001
• Droge hoest ('s nachts)	34%	33%	24%	NS	0,025
• Behandeling voor luchtwegklachten	21%	18%	9%	NS	<0,001
• Schoolverzuim vanwege luchtwegklachten	22%	21%	11%	NS	<0,001

NS = niet statistisch significant verschillend.

* De weergegeven P-waarden betreffen een analyse gecorrigeerd voor verschillen in maand en jaar van geboorte. Zonder deze correctie is de P-waarde voor deze specifieke analyse kleiner dan 0,05.

Tabel 3. Een selectie van de resultaten uit de Millenium Cohort Study, bij follow-up op 3-, 5-, 7- en 11-jarige leeftijd.[7].*

	Kind geboren na een zwangerschapsduur van:				
	< 32 wkn	32-33 wkn	34-36 wkn	37-38 wkn	39-41 wkn
	Odds ratio (95% BI)*				
Early-remittent wheeze	2.72 (1.49-4.96)	1.52 (0.89-2.60)	1.38 (1.10-1.74)	1.11 (0.94-1.29)	1
Late wheeze	2.19 (1.04-4.62)	1.42 (0.71-2.86)	0.91 (0.58-1.42)	0.85 (0.66-1.09)	1
Persistent/relapsing wheeze	4.30 (2.33-7.91)	2.06 (1.16-2.69)	1.45 (1.09-1.94)	1.15 (0.97-1.38)	1

*In vergelijking met à terme geboren kinderen.

hoe groter de kans is dat zij astmamedicatie gebruiken. Daarnaast zagen zij vooral in de jongere leeftijdscohorten (<18 jaar) dat kinderen/adolescenten die prematuur geboren zijn ten tijde van de dataverzameling (2010-2011) vaker astmamedicatie gebruikten dan à terme geboren kinderen.[8]

Verminderde longfunctie

Prematuur geboren kinderen hebben niet alleen meer luchtwegklachten dan à terme geboren kinderen; ook de longfunctie laat op verschillende leeftijden afwijkingen zien.[4,9]

Lung function trajectories zijn modellen die beschrijven hoe de longfunctie zich ontwikkelt gedurende de levensloop. Vanaf de geboorte neemt de longfunctie toe. Deze bereikt een maximum op jongvolwassen leeftijd. Vervolgens neemt de longfunctie weer af naarmate iemand ouder wordt. Prematuur geboren kinderen starten al bij de geboorte met een lagere longfunctie dan à terme geboren kinderen en bereiken, op jongvolwassen leeftijd, een lagere maximale longfunctie. Door dit lagere maximum lopen zij meer risico om, als op oudere leeftijd de longfunctie afneemt, onder een kritische grens te komen en COPD te ontwikkelen. [10,11] Een Australische studie laat zien dat vooral zeer prematuur geboren kinderen (zwangerschapsduur minder dan 32 weken), en binnen die groep vooral de kinderen met BPD, in de kinderleeftijd een minder snelle toename van de longfunctie laten zien dan à terme geboren kinderen.[12]

Niet alleen zeer prematuur geboren kinderen en kinderen met BPD hebben op de kinder- en (jong)volwassen leeftijd een lagere longfunctie dan à terme geboren kinderen. Dit geldt ook voor matig tot laat vroeggeboren kinderen.

Een Britse reviewstudie wijst uit dat kinderen geboren na een zwangerschap korter dan 37 weken later in hun leven (op 6- tot 20-jarige leeftijd) een lagere FEV1 hebben dan kinderen die à terme (na een zwangerschap van ten minste 37 weken) geboren zijn. Prematuur geboren kinderen zonder BPD hadden gemiddeld een

7,2% lagere FEV1 in vergelijking met à terme geboren kinderen. Kinderen met BPD hadden een 16,2 tot 18,9% lagere FEV1. De gemiddelde FEV1-waarde van de prematuur geboren kinderen zonder BPD was 91% van voorspeld. Voor de kinderen met BPD was dit 79,1 tot 83,7%. [13]

Een recente meta-analyse van Australische onderzoekers laat zien dat kinderen geboren na een zwangerschap van 32 tot 37 weken op 5 tot 28-jarige leeftijd lagere z-scores hebben voor verschillende longfunctie-indicatoren. De z-scores voor de FEV1, FVC, FEV1/FVC en FEF25-75% waren respectievelijk 0,22, 0,23, 0,11 en 0,27 punten lager dan bij à terme geboren kinderen. De onderzoekers concluderen dat, hoewel de afname in longfunctie minder groot is dan wat bekend is voor zeer- en extreem prematuur geboren kinderen, het toch belangrijk is in het achterhoofd te houden dat ook deze groep kinderen op latere leeftijd een hoger risico heeft om COPD te ontwikkelen.[14]

De Tasmanian Longitudinal Health Study (TAHS) is de eerste prospectieve cohortstudie waarin de onderzoekers de longfunctie, de diffusiecapaciteit van de long en het voorkomen van COPD van prematuur geboren kinderen maten op oudere leeftijd, namelijk 53 jaar. Deze studie laat zien dat, in vergelijking met à terme geboren kinderen, zeer tot matig prematuren een hoger risico hebben op COPD op 53-jarige leeftijd (OR 2,9; 95% BI 1,1-7,7). Ook hebben zij een lagere longfunctie en diffusiecapaciteit. Dit geldt niet voor laat prematuur geboren kinderen.[15]

Monitoring van de longfunctie

Is het zinvol om prematuur geboren kinderen na de geboorte op te volgen? Hiervoor bestaat nog geen duidelijk wetenschappelijk bewijs. Er zijn wel twee richtlijnen die aanbevelingen doen over dit onderwerp.

De European Respiratory Society (ERS) bracht in 2020 een richtlijn uit waarin zij voorwaardelijke aanbevelingen doen voor de monitoring en behandeling van kinderen met BPD.[16]

Wat betreft monitoring adviseert de richtlijn om alle kinderen met BPD op te volgen middels longfunctiemetingen. Een subgroep, zoals kinderen met ernstige BPD of herhaalde ziekenhuisopnames in verband met luchtwegproblemen, kan worden opgevolgd met beeldvormende technieken die gebruik maken van ioniserende straling.

De American Thoracic Society (ATS) bracht in 2021 een soortgelijke richtlijn uit. Het verschil met de ERS-richtlijn is dat deze zich richt op een bredere doelgroep, namelijk alle prematuur geboren kinderen (zwangerschapsduur < 37 weken) met respiratoire aandoeningen die direct gerelateerd zijn aan de vroeggeboorte. Dit betreft ook, maar niet uitsluitend, kinderen met BPD. In de Amerikaanse richtlijn staan vooral aanbevelingen voor de monitoring van specifieke subgroepen hierbinnen, zoals kinderen met ademhalingsproblemen tijdens het slapen of eten, luchtwegmalacie of onverklaarde luchtwegsymptomen. Deze richtlijn doet geen aanbeveling voor een algemene follow-up van de longfunctie van prematuur geboren kinderen.[17]

Voor beide richtlijnen geldt, zoals eerder benoemd, dat het onderliggende wetenschappelijke bewijs beperkt is. Vooralsnog lijkt het niet nodig om de totale groep matig tot laat premature kinderen routinematig op te volgen in de jaren na de geboorte of in de volwassenheid. Dit zou, zeker als zij geen klachten ervaren, een onnodige druk leggen op het zorgsysteem.

Conclusie

Matig tot laat prematuur geboren kinderen hebben tijdens hun jeugd en op volwassen leeftijd een hoger risico op luchtwegklachten en een verminderde longfunctie dan à terme geboren kinderen. Dit risico is wel kleiner dan bij zeer prematuur geboren kinderen en kinderen met BPD. Vooralsnog is het waarschijnlijk niet nodig om deze kinderen standaard op te volgen in de jaren na hun geboorte. Wel is het belangrijk dat longartsen en huisartsen die kinderen of volwassenen met luchtwegproblematiek zien, zich bewust zijn van een eventuele vroeggeboorte en de gevolgen die dit kan hebben voor de longgezondheid op latere leeftijd. Zo nodig kunnen zij hier hun behandelplan en medicatiebeleid op aanpassen. ●

Referenties

1. Stewart DL, Barfield WD, et al. Updates on an At-Risk Population: Late-Preterm and Early-Term Infants. *Pediatrics*. 2019;144(5):e20192760.
2. WHO. Preterm birth. Beschikbaar via URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. Geraadpleegd op 21-mar-2023
3. McEvoy CT, Jain L, Schmidt B, Abman S, Bancalari E, Aschner JL. Bronchopulmonary dysplasia: NHLBI workshop on the primary prevention of chronic lung diseases. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(Suppl 3):S146-153.
4. Di Filippo P, Dodi G, Ciarelli F, Di Pillo S, Chiarelli F, Attanasi M. Lifelong Lung Sequelae of Prematurity. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9):5273.
5. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(1):e1001596.
6. Vrijlandt EJLE, Kerstjens JM, Duiverman EJ, Bos AF, Reijneveld SA. Moderately preterm children have more respiratory problems during their first 5 years of life than children born full term. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(11):1234-1240.
7. Leps C, Carson C, Quigley MA. Gestational age at birth and wheezing trajectories at 3-11 years. *Arch Dis Child*. 2018;103(12):1138-1144.
8. Damgaard AL, Hansen BM, Mathiasen R, Buchvald F, Lange T, Greisen G. Prematurity and prescription asthma medication from childhood to young adulthood: a Danish national cohort study. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117253.
9. Moschino L, Bonadies L, Baraldi E. Lung growth and pulmonary function after prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(11):3499-3508.
10. Jordan BK, McEvoy CT. Trajectories of Lung Function in Infants and Children: Setting a Course for Lifelong Lung Health. *Pediatrics*. 2020;146(4):e20200417.
11. Doyle LW, Andersson S, Bush A, et al. Expiratory airflow in late adolescence and early adulthood in individuals born very preterm or with very low birthweight compared with controls born at term or with normal birthweight: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):677-686.
12. Simpson SJ, Turkovic L, Wilson AC, et al. Lung function trajectories throughout childhood in survivors of very preterm birth: a longitudinal cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(5):350-359.
13. Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, et al. Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2013;68(8):760-766.
14. Du Berry C, Nesci C, Cheong JLY, et al. Long-term expiratory airflow of infants born moderate-late preterm: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;52:101597.
15. Bui DS, Perret JL, Walters EH, et al. Association between very to moderate preterm births, lung function deficits, and COPD at age 53 years: analysis of a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):478-484.
16. Duijts L, Van Meel ER, Moschino L, et al. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1900788.
17. Cristea AI, Ren CL, Amin R, et al. Outpatient Respiratory Management of Infants, Children, and Adolescents with Post-Prematurity Respiratory Disease: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(12):e115-e133.

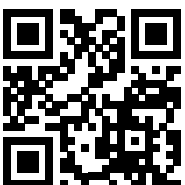


mediamed

Het netwerk voor longartsen:
onafhankelijke content in co-creatie met vooraanstaande collega's

Mediamed is hét informatieplatform voor medisch specialisten. Op Mediamed vindt u een groot aanbod van nieuws, artikelen, geaccrediteerde e-learnings, congresnieuws, video's waarin collega's u bijpraten over congressen, bijeenkomsten, nascholingsartikelen en

nascholingsmagazines over uw vakgebied. Op Mediamed bieden wij u naast door iDoctor ontwikkelde e-learnings, ook geaccrediteerde nascholingen van verschillende andere aanbieders. Dit verkleint uw zoektocht; u klikt eenvoudig naar de gewenste inhoud.



www.mediamed.nl

Mediamed is een initiatief van

idoctor

NASCHOLING

Hoe micro-organismen de kans op astma kunnen verkleinen

Met medewerking van:



Prof. dr. Hermelijn Smits,
Hoogleraar Immunomodulatie door
gastheer-commensaal-interacties,
LUMC, Leiden



Marten Dooper

Samenvatting

In de tweede helft van 20^e eeuw is in Nederland (en veel andere westerse landen) de prevalentie van astma bij jonge kinderen fors toegenomen. Veranderde leefomstandigheden spelen hierbij hoogstwaarschijnlijk een belangrijke rol. Volgens de hygiënehypothese leidt de verminderde blootstelling aan diverse micro-organismen in de eerste jaren van het leven die hiermee gepaard gaat tot een verstoorde rijping van het immuunsysteem. Dat mondt uit in een verhoogde gevoeligheid voor het ontwikkelen van astma (en andere allergische aandoeningen). De old friends-hypothese verfijnt dit idee door te stellen dat er vooral sprake is van een verminderde blootstelling aan 'oude vrienden': micro-organismen waarmee de mens al duizenden jaren lang in symbiose leeft (commensalen). Voortbordurend op dit idee wordt momenteel onderzocht hoe het ontstaan van astma en andere allergische aandoeningen kan worden voorkomen via gerichte blootstelling aan commensalen vroeg in het leven.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u:

- Hoe de prevalentie van astma in de afgelopen decennia is veranderd;
- Welke immunologische processen daarbij (waarschijnlijk) een grote rol spelen;
- Hoe op grond van deze kennis de kans op het ontstaan van astma en andere allergische aandoeningen kan worden verminderd.

In de tweede helft van 20^e eeuw is in Nederland (en veel andere westerse landen) de prevalentie van astma bij jonge kinderen fors toegenomen. Hierbij spelen veranderde leefomstandigheden hoogstwaarschijnlijk een belangrijke rol. Momenteel wordt onderzocht hoe astma en andere allergische aandoeningen kunnen worden voorkomen via gerichte blootstelling vroeg in het leven.

De waargenomen toename in de prevalentie van astma bij jonge kinderen in Nederland en veel andere westerse landen in de tweede helft van de 20^e eeuw gaf het denken over het ontstaan van astma een nieuwe richting. Die stijgende prevalentie viel namelijk opvallend samen met snel veranderende leefomstandigheden in die landen, als gevolg van de snel stijgende welvaart. Deze trend bracht de Britse epidemioloog prof. David Strachan in 1989 tot het formuleren van wat later de *hygiënehypothese* is gaan heten. [1] Deze hypothese stelde, in het kort, dat de veranderde leefomstandigheden in de westerse wereld, met name toegenomen hygiëne en kleinere gezinnen, leiden tot minder contact met bacteriën, virussen en andere micro-organismen. Dit zou resulteren in een veranderde rijping van het immuunsysteem op zeer jonge leeftijd, wat sommige kinderen gevoeliger zou maken voor het ontwikkelen van astma en andere atopische aandoeningen.

Tal van epidemiologische bevindingen sluiten aan bij deze hypothese, zoals verschillen in prevalentie van astma tussen kinderen die zijn opgegroeid op een boerderij en kinderen die zijn opgegroeid in de stad. Ook zijn er verschillen geconstateerd in de astmaprevalentie tussen kinderen opgegroeid in West-Europa of in het voormalige Oostblok en het verdwijnen van die verschillen na de val van de Muur. [2] Opvallend is het verschil in prevalentie van astma en allergie tussen het Finse en het Russische deel van Karelië. [3] Ook de uitkomsten van de Nederlandse PIAMA-studie sluiten aan bij de hygiëne hypothese: deze studie vond een omgekeerd verband tussen de mate van blootstelling op zeer jonge leeftijd aan extracellulaire polysac-

chariden afkomstig van *Penicillium*- en *Aspergillus*-soorten en de prevalentie van luchtwegklachten in de eerste vier levensjaren. [4]

'Oude vrienden'

Tegenwoordig is de door de Britse microbioloog prof. Graham Rook in 2003 geïntroduceerde term *'old friends'*-hypothese meer in zwang geraakt. [5] Deze hypothese benadrukt dat het vooral gaat om blootstelling aan micro-organismen in de vroege levensfase, waarmee de mens al duizenden jaren in symbiose leeft (microbiota, commensalen), oftewel 'oude microbiële vrienden'. Met deze verfijning van de hygiënehypothese bestrijdt de *old friends*-hypothese tegelijkertijd een misverstand dat door de populariteit en brede formulering van de hygiënehypothese bij het brede publiek was ontstaan: het misverstand dat het met de hygiëne van de moderne, westerse mens best wat minder kon. Dat klopt niet; de verbeterde persoonlijke en publieke hygiëne (onder andere schoon drinkwater en sanitaire voorzieningen) blijven immers van groot belang voor de volksgezondheid.

Met 'oude vrienden' verwijst de gelijknamige hypothese naar de micro-organismen die een belangrijke rol spelen bij de vroege rijping van het adaptieve immuunsysteem van de mens, waaronder het darmmicrobioom dat zich snel na de geboorte ontwikkelt, tal van schimmels en bacteriën in de directe leefomgeving en infectieuze wormen (helminthen). [6] Bij die vroege rijping is het belangrijk dat er een verschuiving gaat optreden van T2- naar T1-responsen. Tot de geboorte is het immuunsysteem relatief naïef, onrijp en vooral gericht op Th2-responsen om de foetus te beschermen tegen afstoting. Na de geboorte treedt er gedurende de eerste levensjaren onder invloed van blootstelling aan prikkels uit de omgeving een rijping op van het afweersysteem van het kind. Daarbij treedt een verschuiving op naar T1-reponsen, met name naar de aanmaak van regulatoire T-cellen die de ernst van de afweerresponsen kunnen dempen.

Prikkels voor rijping

Belangrijke prikkels die nodig zijn om deze verschuiving in goede banen te leiden, blijken stoffen afkomstig van de *old friends*. De blootstelling hieraan is vooral hoog in leefomgevingen die volop in contact staan met de natuur (beplanting, aarde, (boerderij)dieren) en is veel lager in de huidige westerse stedelijke leefomgeving. Dit verklaart waardoor in epidemiologische studies het opgroeien op een boerderij naar boven kwam als een beschermende factor tegen het ontwikkelen van astma. Hierbij moeten we ons overigens realiseren dat de boerderijen, waar dergelijke studies werden uitgevoerd, 'ouderwets' kleinschalige familiebedrijven waren; de stal lag er nog vol met stro en bevond zich onder één dak met de leefruimte. Het valt in hoge mate te betwijfelen of een hedendaags boerenbedrijf eenzelfde effect heeft. Overigens spelen naast de blootstelling aan micro-organismen ook genetische factoren een rol bij de vroege rijping van het immuunsysteem. Zo hebben kinderen die drager zijn van een genetische variant van chromosoom 17q enerzijds een verhoogde kans op het ontwikkelen van astma, maar anderzijds het meeste baat bij een vroege blootstelling aan de prikkels uit de boerderijomgeving. [7]

De hamvraag is of – en zo ja, hoe – deze kennis kan worden omgezet in klinisch toepasbare strategieën, die kinderen beschermen tegen het ontstaan van astma. Op papier kan dat door kinderen vanaf de geboorte bloot te stellen aan precies die micro-organismen die veel voorkomen in de ouderwetse

boerderij-omgeving. Het is momenteel echter nog niet duidelijk welke micro-organismen dat precies zijn, laat staan dat bekend is hoe (en hoe lang) deze micro-organismen idealiter zouden moeten worden toegediend, en of hierbij ieder kind eenzelfde cocktail aan micro-organismen zou moeten krijgen toegediend.

Recente trials

Momenteel loopt in de Verenigde Staten de ORBEX-trial (NCT02148796) waarin ongeveer 1.000 kinderen met een hoog risico op het ontwikkelen van astma vanaf een leeftijd van zes maanden twee jaar lang, tien dagen per maand een lysaat van diverse bacteriestammen (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus (pneumonia, pyogenes en sanguinis (viridans))*, *Klebsiella (pneumoniae en ozaenae)*, *Staphylococcus aureus* en *Moraxella catarrhalis*) of placebo krijgen toegediend. Primaire uitkomstmaat van de studie is het optreden van onderste luchtwegklachten in de eerste vijf levensjaren. [8]

Een bredere aanpak is getest in Finland. Het tien jaar durende Finnish Allergy Program 2008-2018 had als doel de prevalentie van astma en allergie te verminderen. Dat probeerden de onderzoekers niet te bewerkstelligen door allergenen te vermijden, maar juist door de tolerantie van het immuunsysteem te vergroten via de (vroege) blootstelling aan micro-organismen. Het idee hierbij was dat vroege blootstelling aan allergenen van deze micro-organismen de neonatale T2-respons afremt, en anderzijds de aanmaak van tolerantie versnelt. Dit programma bestond uit een publiekscampagne die





De verbeterde persoonlijke en publieke hygiëne blijven van groot belang voor de volksgezondheid.

de ouders opriep hun jonge kinderen minimaal twee uur per dag buiten te laten spelen, veel gefermenteerd voedsel te laten eten, bij voorkeur een huisdier te nemen, vroeg in contact te komen met notoire allergenen en zoveel mogelijk antibiotica te vermijden om zo de ontwikkeling van een gunstig microbioom in de darm te stimuleren. Het programma leidde uiteindelijk tot een daling in de prevalentie van astma en allergieën, tot minder zorggebruik (waaronder ziekenhuisopnames) wegens astma en/of andere allergische aandoeningen en tot een daling in de jaarlijks uitgegeven directe en indirecte kosten voor deze aandoeningen. [9]

Strategie tegen bestaande astma/allergie

Een andere vraag is of het mogelijk is een reeds 'ontspoord' immuunsysteem op latere leeftijd bij te sturen met behulp van doelgerichte prikkels. Vooral nog is het alleen mogelijk gebleken om de ernst van enkele specifieke vormen van allergie, waaronder allergie tegen gras- en boompollen, huisstofmijt en/of wespen, te verminderen door middel van allergeen-specifieke immunotherapie, oftewel desensibilisatie. [10,11] Hierbij krijgt de patiënt gedurende enkele jaren het betreffende allergeen in een oplopende dosis toegediend. Dit leidt tot een toegenomen tolerantie voor het betreffende allergeen als gevolg van de aanmaak van regulatoire T-cellen, regulatoire B-cellen en cytokinen die de Th2-immuunrespons ombuigen in een Treg-immuunrespons. Deze onderdrukking is echter slechts tijdelijk. Na verloop van tijd neemt bij veel patiënten de klachten van de astma/allergie weer toe.

Conclusie

Volgens de hygiënehypothese leidt de verminderde blootstelling aan diverse micro-organismen in de eerste jaren van het leven tot een verstoorde rijping van het immuunsysteem. Dat mondt uit in een verhoogde gevoeligheid voor het ontwikkelen van astma (en andere allergische aandoeningen). De old friends-hypothese verfijnt dit idee: er is vooral sprake van een verminderde blootstelling aan micro-organismen waarmee de mens al duizenden jaren lang in symbiose leeft. Voortbordurend op dit idee wordt momenteel onderzocht hoe men het ontstaan van astma en andere allergische aandoeningen kan voorkomen via gerichte blootstelling aan commensalen vroeg in het leven. ●

Referenties

1. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989; 299: 1259-1260.
2. Von Mutius. The microbial environment and its influence on asthma prevention in early life. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137: 680-689.
3. Haahtela T, Laatikainen T, Alenius H, et al. Hunt for the origin of allergy – comparing the Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 891-901.
4. Douwes J, van Strien R, Doekes G, et al. Does early indoor microbial exposure reduce the risk of asthma? The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study. *J All Clin Immunol*. 2006; 117: 1067-1073.
5. Rook GAW, Martinelli R, Brunet LR. Innate immune responses to mycobacteria and the downregulation of atopic responses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003; 3: 337-342.
6. Rook GAW. 99th Dahlem Conference on Infection, Inflammation and Chronic Inflammatory Disorders: Darwinian medicine and the 'hygiene' or 'old friends' hypothesis. *Clin Exp Immunol*. 2010; 160: 70-79.
7. Loss GJ, Depner M, Hose AJ, et al. The early development of wheeze. Environmental determinants and genetic susceptibility at 17q21. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 889-897.
8. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02148796>
9. Haahtela T, Valovirta E, Saarinen K, et al. The Finnish Allergy Program 2008-2018: Society-wide proactive program for change of management to mitigate allergy burden. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 148: 319-326.
10. Lao-Araya M, Sompornrattanaphan M, Kanjanawasee D, et al. Allergen immunotherapy for respiratory allergies in clinical practice: A comprehensive review. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2022; 40: 283-294.
11. Diamant Z, van Maaren M, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: the future seems bright. *Respir Med*. 2023; 210: 107125.



NASCHOLING

Verbeteren van de zorg voor volwassenen met bronchopulmonale dysplasie

Met medewerking van:



Dr. Lieke Kamphuis,
Longarts, Erasmus MC, Rotterdam



Bianca Hagnaars

Samenvatting

Bronchopulmonale dysplasie (BPD) is een belangrijke complicatie bij prematuur geboren kinderen. BPD heeft niet alleen gevolgen onmiddellijk na de geboorte en op de kinderleeftijd, maar ook op adolescentie en zelfs volwassen leeftijd. Volwassen BPD-patiënten kunnen last hebben van benauwdheidsklachten, een verminderde inspanningstolerantie en andere astma-achtige symptomen. Bewustwording bij huisartsen en longartsen van de langetermijneffecten van BPD op volwassen leeftijd is belangrijk om BPD-patiënten juist te diagnosticeren, laagdrempelig door te verwijzen voor screening en te behandelen. Een behandeling met luchtwegverwijders kan de longfunctie en de kwaliteit van leven van volwassen patiënten met BPD verbeteren.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u:

- Wat bronchopulmonale dysplasie is;
- Wat het belang is van screening voor bronchopulmonale dysplasie;
- Naar wie u volwassenen met mogelijke klachten van bronchopulmonale dysplasie kunt doorverwijzen voor screening;
- Welke rol luchtwegverwijders kunnen spelen bij volwassenen met respiratoire klachten als gevolg van bronchopulmonale dysplasie.

In 2021 kwam in Nederland 6,6% van de baby's te vroeg ter wereld, dat wil zeggen: vóór een zwangerschapsduur van 37 weken. Van alle baby's werd 0,1% zelfs extreem vroeg geboren (voor 26 weken zwangerschap).[1] Eén van de belangrijkste respiratoire complicaties bij deze vroeggeboortes is bronchopulmonale dysplasie (BPD). Hierbij geldt: hoe vroeger een kind geboren is, hoe groter het risico op de ontwikkeling van BPD. Ongeveer 23% van de kinderen die voor een zwangerschapsduur van 28 weken wordt geboren, ontwikkelt BPD. Dit kan oplopen tot 73% bij 23 weken zwangerschap.[2]

Door nieuwe inzichten in de etiologie en pathogenese van BPD, en ontwikkelingen rondom beademing na de geboorte, wordt nu een onderscheid gemaakt tussen 'klassieke' BPD en 'nieuwe' BPD.[3] Dit onderscheid heeft vooral te maken met het feit dat voor 1994 prematuren nog werden geïntubeerd en onder hoge druk zuurstof toegediend kregen. Dit kan echter de longen beschadigen en zorgen voor littekenweefsel (de klassieke vorm van BPD). Doordat de technieken voor het toedienen van zuurstof zijn verbeterd, komt deze vorm van BPD steeds minder voor. Bij nieuwe BPD is het probleem vooral de onderontwikkeling van de longen, waarbij sprake is van minder en grotere longblaasjes dan normaal. Dit zorgt ervoor dat het ademen en ook de zuurstofopname bij te vroeg geboren baby's moeilijker verlopen.

Expertisecentrum

Nieuwe BPD wordt ingedeeld naar ernst, op basis van de duur van de zuurstofbehoefte en de intensiteit van de ademhalingsondersteuning.[3] Kinderen met ernstige BPD hebben de grootste kans op blijvende longschade en longklachten en staan daarom over het algemeen onder controle van een kinderarts of een longarts in een academisch centrum. Kinderen met milde BPD zijn daarentegen vaak onder behandeling bij een neonatoloog of kinderarts in een algemeen ziekenhuis. Op het moment dat deze kinderen de volwassen leeftijd bereiken, worden zij verwezen naar de eerste lijn, een longarts, of verdwijnen zij uit beeld.

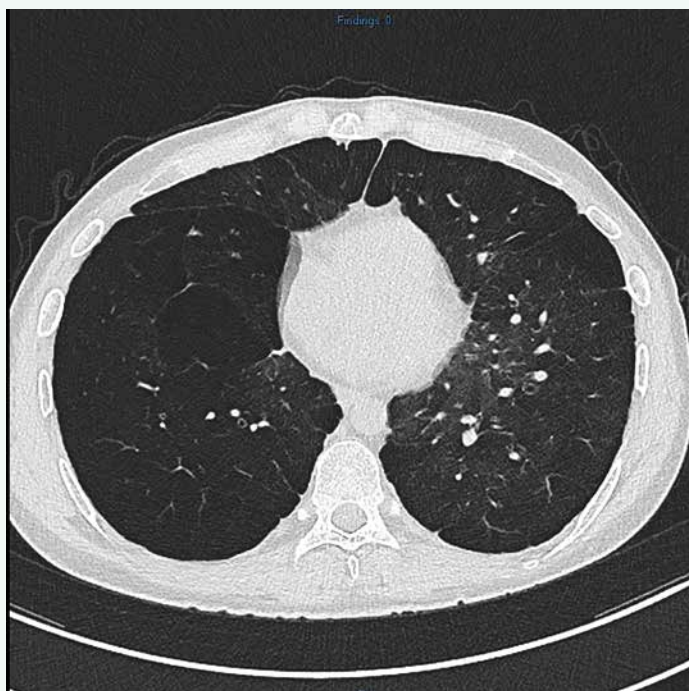
Een goede, gecentraliseerde langetermijnfollow-up van deze volwassenen met BPD ontbrak tot voor kort. Om de zorg voor volwassen BPD-patiënten en andere volwassenen met een aangeboren longziekte, of longaandoeningen die ontstaan zijn rond de geboorte te verbeteren, heeft longarts dr. Lieke Kamphuis in 2018 in het Erasmus MC een expertisecentrum opgezet. In dit expertisecentrum, het enige wereldwijd, zijn inmiddels drie longartsen werkzaam die patiënten ouder dan 18 jaar screenen op onder andere BPD en hen – indien nodig – behandelen en verder vervolgen.

Minder goed meekomen

Voor volwassenen met BPD is niet altijd duidelijk dat zij een verminderde longfunctie hebben; zij weten namelijk niet hoe het aanvoelt om te beschikken over een normale longfunctie. Zij kunnen echter wel astma-achtige respiratoire klachten ervaren, zoals benauwdheidsklachten en een verminderd inspanningsvermogen. Daarnaast kunnen BPD-patiënten sneller last krijgen van recidiverende luchtweginfecties en daardoor bronchiëctasieën ontwikkelen. Deze kunnen op hun beurt weer infecties geven; er ontstaat een vicieuze cirkel. BPD-patiënten geven ook vaak aan hinder te ervaren in het dagelijks leven. Ze kunnen bijvoorbeeld niet goed meekomen met sporten, geen volledige dagen werken, of moeten een middagdutje doen om voldoende energie te hebben voor de rest van de dag.

Screening

Op basis van de genoemde respiratoire klachten krijgen BPD-patiënten geregeld de diagnose astma. Bewustwording van de langetermijneffecten van BPD is dan ook belangrijk voor het juist diagnosticeren en behandelen van deze patiënten.[2] Patiënten met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis dienen daarvoor laagdrempelig doorverwezen te worden voor screening. Idealiter wordt elke prematuur op volwassen leeftijd in ieder geval eenmaal door een longarts gezien, ofwel in het expertisecentrum, ofwel bij een andere longarts met expertise op het gebied van congenitale en perinatale longziekten.



Figuur 1. CT-scan van een patiënt met bronchopulmonale dysplasie.

“
BPD-patiënten kunnen astma-achtige respiratoire klachten ervaren, zoals benauwdheidsklachten en een verminderd inspanningsvermogen.

De screening voor BPD bestaat onder andere uit het bepalen van de longfunctie en het uitvoeren van een CT-scan. Vooral de CT-scan, waarop bij BPD-patiënten met name hypodense gebieden, verdichtingen en bronchuswandverdickingen te zien zijn (zie figuur 1), kan helpen bij het maken van een onderscheid tussen astma, COPD en BPD. Doordat naast de longen ook de bloedvaten rond het hart niet goed ontwikkeld zijn bij prematuren, hebben patiënten met BPD een grotere kans om op latere leeftijd pulmonale hypertensie te ontwikkelen. De incidentie hiervan is hoog, met name bij patiënten met ernstige BPD.[2] Ook de verhoogde zuurstofdruk bij het beademen na de geboorte, kan hartschade geven. Daarom is het belangrijk BPD-patiënten ook te screenen op pulmonale hypertensie.

Luchtwegverwijders

Als bij de screening blijkt dat de longfunctie in orde is, is geen verdere follow-up of behandeling nodig. Daarnaast lijkt BPD stabiel op volwassen leeftijd: het niet behandelen van de respiratoire klachten van BPD op volwassen leeftijd gaat in principe niet gepaard met een duidelijk verval van de longfunctie in de tijd. Maar afhankelijk van de mate van de longfunctieafwijkingen, de bevindingen op de CT-scan en de wens van de patiënt, kan een behandeling met luchtwegverwijders worden gestart. Bij volwassenen met BPD lijken inhalatiecorticosteroïden onvoldoende verbetering van de longfunctie te geven. Recent is door de Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) prematuriteit opgenomen in de onderverdeling van oorzaken van COPD. Dit ondersteunt de ervaring dat inhalatiecorticosteroïden minder effectief zijn.[4]



De verbeterde longfunctie kan BPD-patiënten een betere kwaliteit van leven geven.

Patiënten die in het expertisecentrum worden gezien, hebben regelmatig bij screening een *forced expiratory volume in 1 second* (FEV₁) van 40 tot 50%. Door een behandeling met luchtwegverwijders kan de FEV₁-waarde significant stijgen. Het is wel belangrijk te realiseren dat een behandeling met luchtwegverwijders symptoombestrijding is. Desondanks kan de verbeterde longfunctie patiënten een betere kwaliteit van leven geven en ervoor zorgen dat zij weer beter mee kunnen komen in de maatschappij.

Waar een behandeling met luchtwegverwijders over het algemeen in overleg met de patiënt wordt gestart, is aanwezigheid van bronchiëctasieën op de CT-scan wel een duidelijke behandelindicatie vanwege de mogelijke recidiverende infecties. Als deze onbehandeld blijven, kan de longfunctie gestaag verslechteren. Bij de aanwezigheid van pulmonale hypertensie is een behandeling ook geïndiceerd.

Congenitale hernia diafragmatica

In het expertisecentrum voor congenitale en perinatale longziekten worden niet alleen patiënten met BPD behandeld, maar bijvoorbeeld ook patiënten met congenitale hernia diafragmatica. Bij deze patiënten zijn de buikorganen door een aangeboren middenrifbreuk in de borstkas terecht gekomen en verdrukken daar de longen. Deze kunnen zich daardoor niet goed ontwikkelen. De respiratoire klachten van patiënten met congenitale hernia diafragmatica zijn vergelijkbaar met de klachten van BPD-patiënten.

Een andere aandoening die de longartsen in het expertisecentrum zien is *congenital pulmonary airway malformation* (CPAM). Patiënten met deze aandoening worden geboren met cisteuze afwijkingen in de longen. Op dit moment is het onduidelijk of een operatie bij deze patiënten aangewezen is of niet; dit wordt nog onderzocht. Het is wel duidelijk dat deze cisteuze afwijkingen een grotere kans geven op infecties of een klaplong. Ook is recent aangetoond dat deze patiënten een verhoogd risico hebben op longkanker.^[5] Langetermijnfollow-up en screening op longkanker is bij deze patiënten dus van belang.

Conclusie

BPD is een belangrijke complicatie bij prematuur geboren baby's die ook op volwassen leeftijd respiratoire klachten kan geven en kan leiden tot pulmonale hypertensie. Hoewel het op dit moment niet mogelijk is eventuele longschade bij BPD-patiënten te genezen, kan een behandeling met luchtwegverwijders de kwaliteit van leven van BPD-patiënten verbeteren, en kunnen patiënten beter meekomen in de maatschappij. Essentieel hierbij is dat zo veel mogelijk (idealiter: alle) patiënten met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis laagdrempelig een longfunctieonderzoek en een CT-scan ondergaan. Dit is een belangrijk doel van het expertisecentrum voor congenitale en perinatale longziekten. In de eerste plaats in Nederland, daarna hopelijk ook in de rest van de wereld. ●

Meer lezen?

- Kramer BW, Lievense S, Been JV, Zimmermann LJI. Van klassieke naar nieuwe bronchopulmonale dysplasie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2010;154:A1024.
- Richtlijn Bronchopulmonale dysplasie. Te raadplegen via: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/bronchopulmonale_dysplasie_bpd.
- Hurst JR, Beckmann J, Ni Y, Bolton CE, McEnery CM, Cockcroft F, et al. Respiratory and cardiovascular outcomes in survivors of extremely preterm birth at 19 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202(3):422-432.

Referenties

1. Peristat. Te raadplegen via: www.peristat.nl/.
2. Richtlijn Bronchopulmonale dysplasie (BPD). Te raadplegen via: richtlijndatabase.nl/richtlijn/bronchopulmonale_dysplasie_bpd.
3. Kramer BW, Lievense S, Been JV, Zimmermann LJI. Van klassieke naar nieuwe bronchopulmonale dysplasie. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2010;154:A1024.
4. 2023 GOLD Report. Te raadplegen via: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
5. Casagrande A, Pederiva F. Association between Congenital Lung Malformations and Lung Tumors in Children and Adults: A Systematic Review. *J Thorac Oncol*. november 2016;11(11):1837-45.

NASCHOLING

Luchtvervuiling en longgezondheid op kinderleeftijd

Met medewerking van:



Dr. Ismé de Kleer,
Kinderarts-kinderlongarts, Franciscus
Gasthuis & Vlietland, Rotterdam



Michiel Tent

Samenvatting

De luchtkwaliteit in Nederland behoort nog steeds tot de slechtste in Europa. Doordat fijnstof epigenetische veranderingen induceert, kunnen de schadelijke gevolgen daarvan al voor de geboorte beginnen. De luchtwegen zijn de eerste levensjaren nog in ontwikkeling, dus is het kind deze periode extra kwetsbaar voor luchtvervuiling. Buitenshuis is, naast onder meer de intensieve veehouderij en particuliere houtstook, het (weg)verkeer de grootste luchtvervuiler. Binnenshuis zijn roken, houtstook en koken grote vervuilers. Een van de mogelijke acute gevolgen is een exacerbatie van astma. Gevolgen op de langere termijn zijn een verminderde longfunctie, een verhoogde kans op astma of COPD en vervroegd overlijden. Artsen zouden een grotere rol moeten spelen bij de bewustwording van de gevaren van luchtvervuiling en (aanstaande) ouders, en patiënten actiever adviezen moeten verstrekken hoe zij blootstelling kunnen beperken.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u:

- Wanneer en hoe de schadelijke invloed van luchtvervuiling op het (ongeboren) kind begint;
- Wat fijnstof is en welke soorten er zijn;
- Welke belangrijke bronnen van luchtvervuiling er binnens- en buitenshuis zijn;
- Welke acute en chronische gevolgen luchtvervuiling kan hebben;
- Welke maatregelen de blootstelling aan luchtvervuiling kunnen beperken.

In Europa is Nederland een van de landen met de meeste luchtvervuiling. Deze positie van Nederland hangt samen met diverse factoren: de intensieve veeteelt, het verkeer, de wereldhaven Rotterdam, luchthaven Schiphol, de dichte bevolkingsgraad en de hoge industriële productie. Daar komt luchtvervuiling uit omringende landen nog bij. De impact op de gezondheid is aanzienlijk en begint al in de vroegste stadia van het leven.

Door de snelle opbouw en industrialisatie na de Tweede Wereldoorlog was de luchtvervuiling in Nederland een omvangrijker probleem dan nu. De luchtkwaliteit is in de afgelopen dertig jaar verbeterd dankzij toenemende aandacht voor het milieu. Dit neemt niet weg dat luchtvervuiling de volksgezondheid nog steeds voor grote problemen stelt. Als risicofactor is de impact van luchtvervuiling te vergelijken met die van obesitas.

Morbiditeit en mortaliteit

De luchtkwaliteit is in heel Nederland onvoldoende. Met name in stedelijke gebieden is deze kwaliteit nog lager, maar ook binnen steden zijn er verschillen, afhankelijk van de afstand tot bronnen van vervuiling, zoals snelwegen, verkeerspleinen of bouwplaatsen. Buiten de stad is de nabijheid van bijvoorbeeld een pluimveehouderij, biomassacentrale of staal- of mestfabriek een hotspot. Iemand die vaak in de buurt van zo'n hotspot vertoeft, heeft een hoger risico op negatieve gezondheidseffecten. Hierbij zijn hooggevoelige groepen zoals kinderen, zwangeren, 65-plussers en longpatiënten extra kwetsbaar.

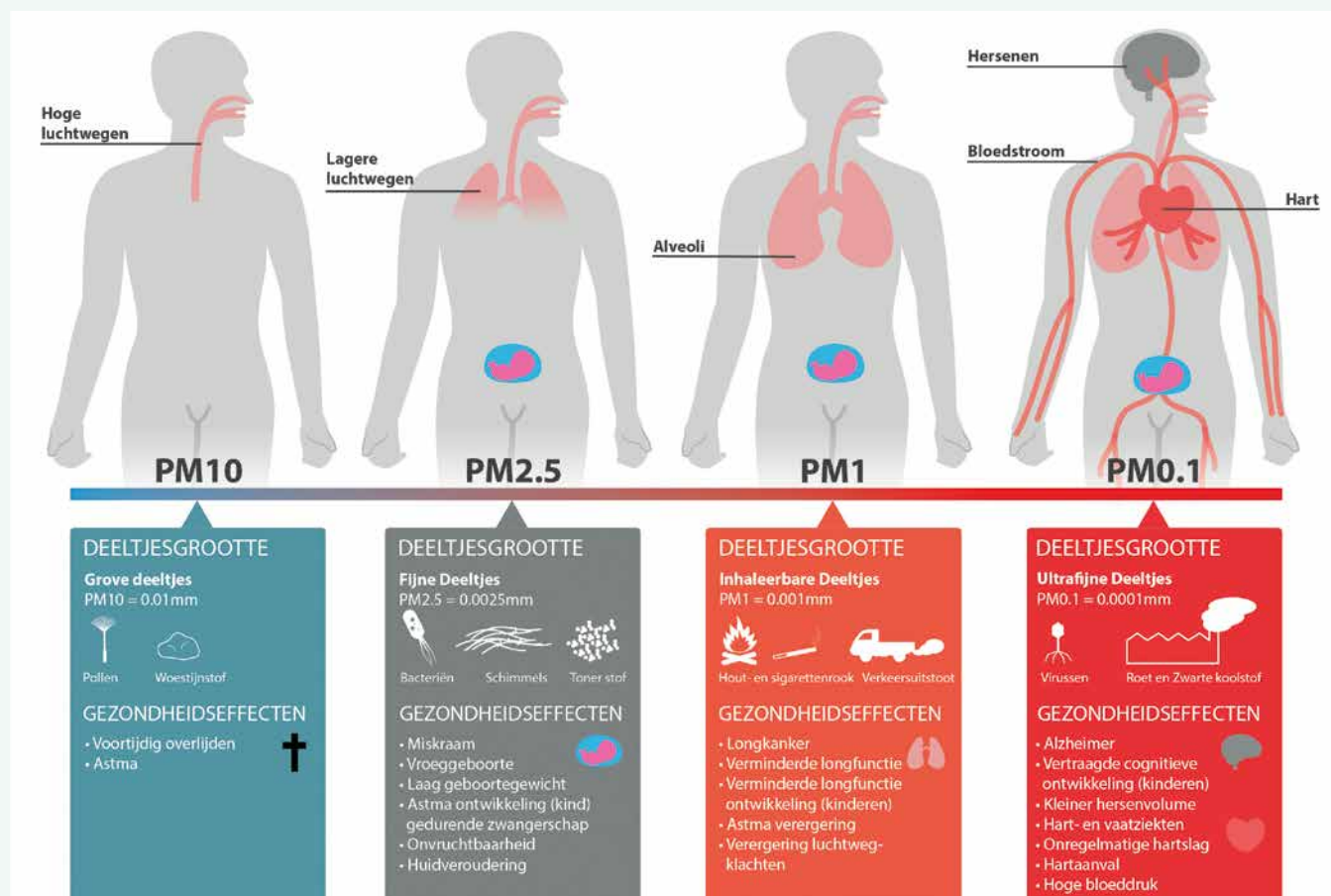
Kinderen zijn kwetsbaarder voor luchtvervuiling dan volwassenen, omdat:

- ze meer buitenshuis en dicht bij de grond vertoeven, waar de concentratie van luchtvervuiling een stuk hoger is. Kinderen hebben alleen hierdoor al een gemiddeld 37 procent hogere expositie dan volwassenen.
- ze actiever zijn en een hoger ademminuutvolume (AMV) hebben.
- de depositie van vervuilde lucht zich voordoet op een kleiner longoppervlak.
- de longen en overige organen in de eerste 1.000 dagen (vanaf het moment van conceptie tot een postnatale leeftijd van ongeveer 2 jaar) volop in ontwikkeling zijn, en daardoor extra kwetsbaar.

In Nederland wordt ongeveer een vijfde van de astmagevallen onder kinderen veroorzaakt door blootstelling aan stikstofoxide. Dit aandeel is in geen enkel ander Europees land zo hoog en komt overeen met ongeveer 5.800 extra nieuwe astmadiagnoses per jaar.[1] Volgens een Canadese studie verhoogt wonen in de nabijheid van een snelweg de kans op overlijden (ongeacht de oorzaak, RR 1,18).[2] Volgens berekeningen van het Europese Milieu Agentschap overlijden in Nederland jaarlijks zo'n 12.000 mensen vroegtijdig door blootstelling aan fijnstof en stikstofdioxide. Volgens het RIVM verkortte luchtvervuiling in Nederland de gemiddelde levensverwachting in 2016 met ongeveer negen maanden.

Soorten luchtvervuiling

De belangrijkste schadelijke luchtvervuilende stoffen zijn stikstofoxiden (NO_x), fijnstof en het gas ozon (O_3). NO_x komen vrij bij verbranding en zijn een verzamelnaam voor stikstofmonoxide (NO) en stikstofdioxide (NO_2). Fijnstof bestaat uit microscopisch kleine vaste deeltjes (*particulate matter*, PM),



Figuur 1. Deeltjesgrootte en daaraan gerelateerde gezondheidseffecten. Bron: VFA Solutions

kleiner dan 10 µm, zoals roet-, metaal-, zout- en zanddeeltjes. Fijnstofdeeltjes worden onderverdeeld op basis van grootte (zie afbeelding 1).

Primair fijnstof wordt rechtstreeks uitgestoten in de lucht. Het ontstaat onder meer door verbranding, met name van fossiele brandstoffen en hout, en vermalen bij industriële processen, in bijvoorbeeld metaal- of chemiebedrijven. Secundair fijnstof ontstaat wanneer moleculen van verzurende stoffen binden tot zouten, bijvoorbeeld stikstofoxiden (NO_x), zwaveldioxide (SO₂), ammoniak (NH₃) en ozon (O₃). Onder invloed van de zon kunnen stikstofoxiden en vluchtige organische stoffen in de atmosfeer tot ozon reageren. Hoge concentraties ozon inademen kan tot gezondheidsklachten leiden.

Luchtvervuiling buitens- en binnenshuis

Bij goede ventilatie correleert de kwaliteit van de binnenhuislucht goed met die van de buitenlucht. Daarentegen kan de luchtkwaliteit bij slechte ventilatie binnen wel tien keer slechter zijn dan buiten. Houtstook en roken zijn belangrijke

bronnen van luchtvervuiling binnenshuis, al is naar de gevolgen voor de gezondheid nog weinig onderzoek gedaan.[3] Particuliere houtstook is volgens het RIVM verantwoordelijk voor 23 procent van de totale fijnstofuitstoot in Nederland. Twee uur stoken resulteert in evenveel uitstoot van fijnstof als een autorit van Amsterdam naar Milaan. Andere bronnen zijn met name roken, wierook, kaarsen en koken op gas. Goede ventilatie en het ontmoedigen van houtstook zijn daarom belangrijk voor het verminderen van gezondheidsrisico's.

Buitenshuis bepaalt de afstand tot de bron in belangrijke mate de hoogte van het risico. Daar is het autoverkeer de belangrijkste veroorzaker van luchtvervuiling, in de vorm van stikstofdioxide, fijnstof en roet. Relatief veel mensen worden hieraan doorlopend blootgesteld. De luchthaven Schiphol produceert met name ultrafijnstof. De intensieve veehouderij is een grote bron van primair fijnstof, zoals mest, haartjes en dioxines. Uit de veehouderij afkomstig fijnstof, met name ammoniak, gaat verbindingen aan en vormt dan secundair fijnstof. Binnen een of twee kilometer van een pluimveehouderij wonen levert

daarom een verhoogd gezondheidsrisico op. Een andere bron buitenshuis is zware industrie, vooral bij Amsterdam en Rotterdam. Bovendien komt industriële luchtvervuiling deels van over de grens.

Acute en chronische gevolgen

Gezondheidseffecten van luchtvervuiling kunnen acuut en chronisch zijn. Een belangrijk voorbeeld van acute klachten – ongeacht leeftijd – is het verhoogde risico op longontsteking, en op een ernstiger verloop ervan, door piekexpositie van PM_{2,5}.^[4] Andere acute klachten zijn onder meer kortademigheid, geïrriteerde luchtwegen, een hartaanval, COPD-exacerbatie of astma-aanval. Bij kinderen en volwassenen kan luchtvervuiling astma acuut verergeren. Bewezen effecten van luchtvervuiling op kinderen met astma (0-18 jaar) zijn:^[5]

- Meer astmaklachten;
- Meer aanvallen;
- Meer SEH-bezoek;
- Meer ziekenhuisopnames;
- Meer medicatiegebruik;
- Verminderde longfunctie.

De combinatie van aeroallergenen en luchtvervuiling is synergistisch en zorgt zo voor een sterkere allergene respons op bijvoorbeeld pollen.^[6]

Chronische klachten ontstaan langzaam, manifesteren zich continu en gaan niet zomaar over. Luchtvervuiling op het woonadres is significant geassocieerd met een lage longfunctie bij kinderen, zo is gebleken uit een studie bij 6- tot 8-jarigen.^[7] Een voorbeeld van een specifiek en aangetoond chronisch effect is een verhoogd risico bij kinderen op het ontwikkelen van astma. Dit risico neemt incrementeel toe met 5 procent per 4 µg/m³ uitstoot van stikstofoxiden in het verkeer.^[8] Luchtvervuiling is eveneens geassocieerd met een verlaagde longfunctie en een verhoogde COPD-prevalentie.^[9] Verder is luchtvervuiling bij volwassenen geassocieerd met een verhoogde kans op onder meer diabetes, longkanker, neurologische aandoeningen als Parkinson en Alzheimer, en op verslechtering van bestaande ziekten als atherosclerose en hartziekte.^[10]



**In Nederland overlijden
jaarlijks zo'n 12.000
mensen vroegtijdig door
blootstelling aan fijnstof
en stikstofdioxide.**

Epigenetische veranderingen

Bij de invloed van luchtvervuiling is sprake van een *critical window* dat al voor de geboorte opent. Met name ultrafijnstof kan de placenta bereiken. Blootstelling aan NO₂ in het tweede trimester van de zwangerschap is geassocieerd met een lagere longfunctie bij het kind op 4-/5-jarige leeftijd.^[11] Fijnstof induceert epigenetische veranderingen in de placenta en in het kind, geassocieerd met vertraagde foetale groei, een verminderde longfunctie en een verhoogde kans op astma op de kinderleeftijd. Op latere leeftijd is er een verhoogde kans op COPD, kanker, neurologische aandoeningen, atopische dermatitis en astma. Een lage longfunctie op de kinderleeftijd is ook een belangrijke voorspeller voor ziekte en sterfte aan hart- en longaandoeningen op volwassen leeftijd.

In dit verband moet het DOHaD-concept (Developmental Origins of Health and Disease) van de epidemioloog David Barker worden genoemd. Het belangrijkste uitgangspunt van deze Barker-hypothese is dat aandoeningen op latere leeftijd een foetale oorsprong kunnen hebben.^[12] Wanneer de moeder tijdens de zwangerschap in aanraking komt met luchtvervuiling, dan kan deze tot in de placenta doordringen. Daar kunnen de toxische bestanddelen, waaronder zware metalen, de methylering van foetale DNA beïnvloeden.^[13] Zo is blootstelling aan NO₂ geassocieerd met lagere methylering van de adenosine-receptor ADORA2B. Dit is op zijn beurt geassocieerd met hypoxie en pre-eclampsie bij zwangere vrouwen. Het activeren van ADORA2B -signalling draagt bij aan de pathogenese van pre-eclampsie, een kleine placenta en vertraagde foetale groei, met als gevolg een verhoogde kans op vroeggeboorte en een lagere longfunctie vanaf de geboorte.

Effecten van ingrijpen

Op populatieniveau zijn de effecten van luchtvervuiling reversibel door het verbeteren van de luchtkwaliteit, maar lijkt een verminderde longfunctie bij de geboorte blijvend te zijn. De effecten van luchtverontreiniging nemen sterk af bij schonere lucht.^[14] Een studie heeft bijvoorbeeld een vermindering van bronchitis-symptomen laten zien.^[15] Schonere lucht leidt tot een hogere levensverwachting.^[16]

De overheid heeft in 2020 het Schone Lucht Akkoord (SLA) opgesteld, waarin het Rijk, de provincies en een groot aantal gemeenten streven naar een gezondheidswinst van minimaal 50 procent in 2030 ten opzichte van 2016. Dit komt overeen met de advieswaarden van de WHO uit 2005. Zoals het Longfonds signaleert, wil Nederland zich daaraan op Europees niveau echter niet committeren: het wil pas in 2035 voldoen aan de WHO-advieswaarden, en ook dan nog niet op alle locaties.

Adviezen van artsen voor hun patiënten

- De patiënt kan de beoordeling van de luchtkwaliteit in zijn directe woonomgeving controleren in de Atlas Leefomgeving (www.atlasleefomgeving.nl), het Centraal Instrument Monitoring Luchtkwaliteit (CIMLK, www.cimlk.nl) of de app Luchtmeetnet (www.luchtmeetnet.nl).
- Adviseer bij onvoldoende, slechte of zeer slechte luchtkwaliteit om de lichamelijke inspanning te verminderen of vermijden. Mogelijk dient de medicatie te worden aangepast.
- Ervaart de patiënt gezondheidsklachten, overlast, hinder of bezorgdheid op een bepaalde (woon)locatie, geef dan algemene informatie en persoonlijk advies. Benadruk altijd het belang van ventileren.
- Ventileer niet tijdens de spits; waar mogelijk aan de kant van het huis die niet is belast door verkeer; vermijd uitstoot die je zelf in de hand hebt (zoals roken, haard of kachel stoken of kaarsen branden).
- Bij hinder van een specifieke bron: verstrek informatie over gezondheid en denk mee over manieren om het probleem op te lossen of om ermee om te gaan (door bijv. buurtbemiddeling in te schakelen).

Gebaseerd op de GGD-richtlijn medische milieukunde: Luchtkwaliteit en gezondheid.

Conclusie

De impact van luchtvervuiling op de gezondheid is groot. Schade bij het ongeboren kind en tijdens de eerste levensjaren, wanneer de luchtwegen nog uitrijpen en extra kwetsbaar zijn, is bovendien irreversibel. De impact van luchtvervuiling op de gezondheid is vergelijkbaar met die van overgewicht en obesitas. Zorgverleners en de bevolking in het algemeen lijken onvoldoende doordrongen van het belang van preventieve maatregelen die het contact met vervuilde lucht beperken. Longartsen zouden hier nadrukkelijker een rol in kunnen spelen door ouders van patiënten te informeren over binnen- en buitenluchtkwaliteit, bijvoorbeeld via folders, apps, metingen of huisbezoeken. Om te zien of verbetering mogelijk is, kan een zorgverlener doorvragen over het binnenhuisklimaat thuis en op school. Zorgverleners zouden de adviezen zoals die ook in dit artikel worden genoemd, vaker en nadrukkelijker aan hun patiënten kunnen overbrengen. ●

Referenties

1. Achakulwisut P et al. Global, national, and urban burdens of paediatric asthma incidence attributable to ambient NO₂ pollution: Estimates from global datasets. *Lancet Planet Health*. 2019;3(4):e166-78.
2. Finkelstein MM, Jerrett M, Sears MR. Traffic air pollution and mortality rate advancement periods. *Am J Epidemiol*. 2004;160(2):173-7.
3. Mathijssen EAM et al. Gevolgen van houtstook voor het binnenmilieu: een verkenning van de literatuur. RIVM 2019; rapport 2018-0170.
4. Altman MC et al. Associations between outdoor air pollutants and non-viral asthma exacerbations and airway inflammatory responses in children and adolescents living in urban areas in the USA: a retrospective secondary analysis. *Lancet Planet Health*. 2023;7(1):e33-e44.
5. Horne BD et al. Short-term elevation of fine particulate matter air pollution and acute lower respiratory infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(6):759-66.
6. Deng S-Z et al. Climate change, air pollution, and allergic respiratory diseases: a call to action for health professionals. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(13):1552-60.
7. Gehring U et al. Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project. *Environ Health Perspect*. 2013;121(11-12):1357-64.
8. Khreis H et al. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2017;100:1-31.
9. Doiron D et al. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study. *Eur Respir J*. 2019;54(1):1802140.
10. American Lung Association (www.lung.org/research/sota/health-risks; geraadpleegd 7 april 2023).
11. Morales E et al. Intrauterine and early postnatal exposure to outdoor air pollution and lung function at preschool age. *Thorax*. 2015;70(1):64-73.
12. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261(5):412-7.
13. Ghazi T et al. Prenatal air pollution exposure and placental DNA methylation changes: Implications on fetal development and future disease susceptibility. *Cells*. 2021;10(11):3025.
14. Gauderman et al. Association of improved air quality with lung development in children. *N Engl J Med*. 2015;372(10):905-13.
15. Berhane K et al. Association of changes in air quality with bronchitic symptoms in children in California, 1993-2012. *JAMA*. 2016;315(14):1491-501.
16. Correia AW et al. Effect of air pollution control on life expectancy in the United States: An analysis of 545 U.S. counties for the period from 2000 to 2007. *Epidemiology*. 2013;24(1):23-31.



BEVESPI
AEROSPHERE
(formoterol, glycopyrronium)
Dosis-aërosol



TRIXEO
AEROSPHERE
(formoterol, glycopyrronium
en budesonide) Dosis-aërosol

BEVESPI & TRIXEO dé COPD lijn LABA/LAMA & triple in dosis-aerosol*

*Aerosphere technologie

GOLD 2023 adviseert luchtwegverwijding, waaronder **LABA/LAMA**, als hoeksteen van de COPD behandeling met step up naar **triple therapie** bij indicatie voor inhalatiecorticosteroiden.¹



VOOR MEER
INFORMATIE
EN MATERIALEN
SCAN DE QR-CODE



Referenties:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD 2023 report.

Bevespi Aerosphere is geïndiceerd als bronchusverwijdende onderhoudsbehandeling om symptomen te verlichten bij volwassenen met COPD; Trixeo Aerosphere is geïndiceerd als onderhoudsbehandeling voor volwassen patiënten met matige tot ernstige COPD die niet adequaat behandeld worden met een LABA/LAMA of LABA/ICS

Voor verkorte productinformatie zie elders in deze uitgave

AstraZeneca



Fasenra[®]
(benralizumab) Subcutane
injectie 30 mg

Aanhoudende exacerbatie reductie gedurende **5 jaar** en **geen nieuwe** veiligheidsbevindingen^{1,2}



59% van de patiënten had geen enkele
exacerbatie gedurende alle studiejaar^{2,a}

Per studiejaar had minstens **75%** van de
patiënten geen enkele exacerbatie^{2,a}



<http://goto.az/meltemi-b>

FASENRA is geïndiceerd als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met ernstig eosinofiel astma die onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden en langwerkende β -agonisten¹

a. Fasenra[®] Q8W/Q8W

MELTEMI studie: parallel-group, open-label veiligheid extensie studie; ernstig astma pat. (18-75 jaar) uit voorgaande studies (SIROCCO, CALIMA, ZONDA en BORA) (n= 446). Primaire eindpunten: safety outcomes (AEs en SAEs). Secundaire eindpunten: annualized asthma exacerbation rate, bEOS, immunogeniciteit (ADAs en nAbs).

REFERENTIES 1. Fasenra SmPC, www.cbg-meb.nl 2. Korn et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9(12):4381-4392.e4

Voor verkorte productinformatie zie elders in dit blad.

NL-10978/Prod. 02.2023.

AstraZeneca