IS THERE AN ASSOCIATION BETWEEN AMBIENT AIR POLLUTION AND THE INCIDENCE OF CHILDHOOD UPPER RESPIRATORY INFECTIONS IN PRIMARY CARE? : A RESEARCH PROTOCOL

Micheline Heylen, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Prof. Dr. Gijs Van Pottelbergh, Katholieke Universiteit Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2018 – 2020]

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

CONTENTS:

ABSTRACT……..……4

RATIONALE AND BACKGROUND INFORMATION……..……..5

METHODOLOGY……..……..6

DISCUSSION……..…….9

CONCLUSION……...……10

ACKNOWLEDGEMENTS ……..……..11

APPENDICES……11

REFERENCES……..……..17

IS THERE AN ASSOCIATION BETWEEN AMBIENT AIR POLLUTION AND THE INCIDENCE OF CHILDHOOD RESPIRATORY INFECTIONS IN PRIMARY CARE? : A RESEARCH PROTOCOL

ABSTRACT:

Studieopzet: Dit studieprotocol is ontworpen voor een retrospectieve cohort studie dat de associatie tussen luchtvervuiling en de incidentie van bovenste luchtweginfecties bij Vlaamse kinderen onderzoekt.

Achtergrondinformatie: Luchtvervuiling wordt beschouwd als een ernstige gezondheidsbedreiging. Kinderen zijn vatbaarder dan volwassenen voor deze negatieve gezondheidseffecten omwille van een immatuur immuunsysteem, een immature pulmonaire metabole capaciteit en omwille van een hoger respiratoir teugvolume per lichaamsgewicht.

Methode: Data aangaande de eerstelijnszorg zal verzameld worden via de Intego-database, een geïntegreerd computernetwerk aangaande morbiditeitsgegevens uit de eerstelijnszorg in Vlaanderen, België. Gegevens rond luchtvervuiling zullen verzameld worden via de Vlaamse Milieumaatschappij en via de Vlaamse Instelling voor Technologisch Onderzoek. Beschrijvende statistiek zal uitgevoerd worden om de gemiddelde jaarlijkse stikstofoxideconcentratie (NO_x) en de incidentie van bovenste luchtweginfecties bij kinderen te berekenen. De associatie tussen de gemiddelde jaarlijkse blootstelling aan NO_x (per interkwartielafstand) en de incidentie van bovenste luchtweginfecties bij kinderen zal onderzocht worden gebruik makend van univariate en multivariate Possion regressie analyse waarbij een correctie voor confounding uitgevoerd zal worden voor leeftijd, geslacht, ouderlijke rookstatus en ziektekostenverzekering.

Discussie: Dit onderzoek naar luchtvervuiling en de mogelijke geassocieerde negatieve gezondheidseffecten zal belangrijke informatie kunnen bieden aan onderzoekers en bevoegde overheidsinstanties. Een correctie van de resultaten voor belangrijke confounders zoals ouderlijke rookstatus, ziektekostenverzekering en leeftijd zal in rekening gebracht worden. Ondanks de uitzonderlijke meerwaarde van het eerstelijnsregister Intego dient er rekening gehouden te worden met het ontbreken van data betreffende confounders zoals de invloed op de concentratie van luchtpolluenten door de ruimtelijke organisatie, door weersomstandigheden en door woonomstandigheden, en de invloed van de medische voorgeschiedenis van de deelnemende kinderen op de incidentie van bovenste luchtweginfecties.

Trefwoorden: luchtvervuiling, bovenste luchtweginfecties, kinderen, eerstelijnszorg, Vlaanderen

RATIONALE AND BACKGROUND INFORMATION:

Ambient air pollution has become a major health concern. Up to 92% of the world population is exposed to fine particular matter concentrations above the quality threshold as stipulated by the air quality guideline of the World Health Organisation (WHO) (annual mean fine particulate matter concentration of 10 µg/m^3) (1). Air pollution has been linked to the development of atherosclerosis, diabetes, childhood respiratory diseases, lung cancer, cognitive function decline and neurodevelopment alterations, and many more (2–4). As such, ambient air pollution accounts for a worldwide mortality of 7.6% according to research of the WHO in 2016. The awareness to this health threat is however increasing, with a nearly doubling of the number of cities reporting ambient air pollution measurements from 2016 till 2018, which suggests the increasing awareness of this health treat (5).

Ambient air pollution exists of a complex mixture of air pollutants, mostly the result of fuel combustion, outdoors as well as indoors (6). This mixture consists of different pollutants, of which nitrogen oxide (NO) and particulate matter (PM) are well studied indicators and frequently used as surrogates for the mixture as a whole (7–9). Moreover, air pollutants smaller than 10 µm, especially $PM_{2.5}$ (particulate matter size < 2.5 µm in aerodynamic diameter) and NO_x, can penetrate and lodge deep into organ tissue, and are therefore known as the most health damaging particles (1), inducing oxidative stress and systemic inflammation (10–14). Both American as European mortality cohort studies estimated a natural-cause mortality of 6% per 10 µg/m^3 $PM_{2.5}$ increment (15,16). In this research protocol we will focus on NO_x as NO_x is a good proxy indicator of urban traffic generated pollution and it shows more spatial variation than other pollutants, which is an important consideration in the urbanised Flanders (17,18). Flanders, the Dutch speaking northern portion of Belgium, covers an area of approximately 13.522 km^2 and is considered densely populated, being inhabited by 6,559 million people.

Children are in particular more susceptible to the adverse effects of air pollutants (9,13,14,19–24) because of a higher tidal volume per unit body weight, and an immature immune system and pulmonary metabolic capacity (4,20). Ly M.T. Luong et al. conducted a meta-analysis to estimate the effect sizes for air pollution related wheeze-associated diseases/disorders on children. Their results showed that each increase of 10 µg/m^3 $PM_{2.5}$ was associated with 1-2% increase in risk of wheeze-associated disorders (25). Reducing these levels of air pollutants can possibly reduce infant mortality, asthma hospitalisations, low birth weight, prematurity, congenital anomalies, and school absences (26).

Previous studies collected data on air pollution with questionnaires conducted on children and their parents or examined the amount of hospitalisations for respiratory diseases. A method often used is to

link the overall amount of air pollution during a specific period of time measured by a central monitor to their acquired health data. Many of the existing studies based their results on data of the average ambient air pollution assuming that exposure is uniform within each city or region, ignoring the spatial variation of ambient air pollutants seen between urban, suburban and rural districts (27,28). Despite the fact that the entire territory of Flanders could be considered as urbanised (18) it is could be of a great interest to examine the spatial concentration differences of the ambient air pollutants in Flanders (29). Air pollution is correlated to neighbourhood characteristics and can therefore differ importantly between different streets.

Complex solutions are needed for this complex health problem. In order to prevent the people of Flanders being exposed to the negative impacts of ambient air pollution on health the government should organise adjustments in order to reduce the emissions and the concentration of these pollutants considering not only health interests but also economic interests. To facilitate these decisions scientific data on ambient air pollution in Flanders are needed, taking differences in geographic spreading of ambient air pollutants and differences in building density in Flanders into account. To do so, long term data will be essential.

This research protocol offers a draft for a retrospective cohort study analysing the association between the mean annual NO_x concentration at home address on the incidence of childhood upper respiratory infections diagnosed in primary care.

METHODOLOGY:

Aim and study design

This research protocol provides a draft for a retrospective cohort study analysing data from Flemish children diagnosed with an upper respiratory infection (URI) recruited in a specific time series. A potential association between outdoor pollution and childhood URI will be investigated. Data will be obtained from Intego, an integrated computerized network which registrates morbidity data collected from Flemish general practitioners (GP) collaborating with Intego (31). Quality of the data is guaranteed by subjecting the GPs to three quality criteria before they are accepted to collaborate with Intego. Further details concerning the inclusion and exclusion of the GPs in the registry are fully explained in the study of C. Truyers et al (31). There are 92 GPs included in the Intego registration network, representing 1.05% of all GPs working in Flanders. Annual information about their patients is provided through a trusted third party. These data have been externally validated by means of national and international comparisons. Since 2019 it has been made possible to connect the morbidity data to environmental data such as common air pollutants (32). Outdoor air pollution data will be obtained from the Flemish Environment Agency (VMM) and the Flemish institute for technological

research (VITO). The VMM monitors the air quality by sampling the ambient air. VITO creates modelled air quality maps, based on measurement data from fixed monitoring stations and information on various emission sources in the Flemish region. These outdoor air pollution data can be taken into account together with the data concerning the incidence of childhood URI, obtained from Intego.

Study objectives

Primary objective

The primary objective is to investigate whether there is an association between the mean outdoor NO_x concentration at home address and the incidence of childhood upper respiratory infections.

Secondary objectives

The secondary objective is to investigate the association between the mean annual NO_x concentration and the number of GP contacts.

Settings and Subjects

Data of Flemish children aged 3 until 16 year from the period 2017 until 2018 will be analysed in this study. The Intego database contains information about patient contacts, their health insurance (and thereby giving an indication of their socioeconomic status), diagnoses, drug prescriptions and laboratory results. Diagnoses are automatically linked to the International Classification of Primary Care (ICPC-2) using an extensive thesaurus (we will use H70-H73, R05-R25, R71-R78). The Intego registry is highly representative for age and gender of the Flemish population as it covers more than 5% of the Flemish population (32). Data of subjects will be collected on age, sex, GP contacts, diagnoses made by the GP and their health service. Data of ambient air pollution will be collected from VMM and VITO. Passive smoking will be assessed by whether a family member smoked in the house. The Intego database does not possess data on other sources of indoor air pollution such as the use of a wooden stove, ventilation or having domestic pets. For that reason it will not be possible to correct for these confounders.

Sample size calculation

A sufficient power of this study will be guaranteed thanks to the Intego database covering 1.05% of all GP's working in Flanders, corresponding with 440 140 patients anno 2015. As previously stated covers this practice population more than 5% of the Flemish population.

Statistics

Descriptive statistics will be used to analyse the mean NO_x concentration and the incidence of URI (thesaurus: H70-H73, R05-R25, R71-R78). These results will be displayed in a table, giving an overview of the mean results, the median and the interquartile range (IQR). The data of the included children will be categorized based on their age (categorized in: 3-6, 7-12 and 13-16 years). The association between the annual mean exposure to NO_x (per IQR) and childhood URI will be evaluated using univariate and multivariate Poisson regression analysis, adjusting for potential confounding (age, sex, parental smoking status and income estimated by the health insurance status). These results will also be displayed in a table. Odds ratios will be displayed using a Forest Plot. Statistical analyses will be conducted with the statistical package "R". Results will be presented with 95% confidence intervals (CI). A p-value less than 0.05 will be considered to be statistically relevant.

Ethical approval

Ethical approval for the epidemiologic Intego research project had been given by the ethical review board of the Medical School of the University of Leuven and by the Belgian Privacy Commission (no S62682).

Trial status

This retrospective cohort study was significantly delayed due to several problems. On the one hand, the research was delayed due to problems concerning the datamining from the Electronic Health Records (EHR) of the cooperating GPs. This data were collected together with healthdata.be and eHealth. Because of the immense size of the EHR files this process was subdued to technical difficulties, thereby causing a significant delay. On the other hand, at the time of running the statistics on this database, the world was subdued to a major health threat namely the coronavirus pandemic caused by a coronavirus (SARS-Cov-2). The WHO declared the outbreak a pandemic on 11th of march 2020. For this reason the epidemiologic team of Intego had to monitor this pandemic, thereby lacking the time to proceed on the Intego air pollution research project. For this reason a research protocol was written instead of an article describing this retrospective cohort study.

DISCUSSION:

Air pollution is considered a major health threat causing harmful health effects on different organ systems. As specifically children are considered vulnerable to this health threat, research evaluating these health effects can be of a great value. This present research protocol is designed to assess the relationship between air pollution and childhood upper respiratory infections performing a retrospective cohort study using a large scale primary care based database.

We believe this research can be of importance because we will be able to analyse data on upper respiratory infections diagnosed by the GP instead of data collected through questionnaires about the children's health as reported by their parents, a method used by several research groups. Thanks to the Intego database possessing data originating directly form the GP, less subjective conclusions can be made. Data about whole of Flanders will be analysed, thereby making it possible to formulate conclusions about Flanders and not about one city in peculiar. Another strength of this study will be the correction for the children's health insurance and thereby taking the socioeconomic status of the children into account. This can be of a great value considering the socioeconomic status is highly associated to a better health. Also, families attaching more importance to clean air and their health in general tend to live in greater wealth and are likely to live in less polluted areas (33). In Belgium the socioeconomic status is partly reflected in the health insurance.

Despite the use of diagnoses made by the GP instead of reported symptoms, these diagnoses remain a subjective measure. More accuracy concerning our outcome could be achieved if we could assess objective URI signs by performing diagnostic evaluations like serology or a multiplex polymerase chain reaction on nasopharyngeal swabs or pharyngeal swabs. Although theoretically this could improve the data, this will likely not be achievable considering the practical implications for the GP and patient and the costs involved. Another consideration we could take into account is the fact that pollution in ambient air is a complex mixture consisting of several chemicals. In this research protocol we will only examine NO_x, an exclusion of health impact attributed to other pollutants of the mixture will therefore not be possible. After the completion of this study the Intego team can use multi-pollutant models to examine the health impact of NO_x, $PM_{2.5}$, PM_{10} and 0_3.The same consideration could be made for temporal trends, weather effects and housing conditions. Despite formulating conclusions on data of a one year period, adjusting for these confounders would also improve the accuracy of this research. There are many more complex factors influencing the study results which we can not include in our statistical analysis due to lacking data, such as accessibility to health care, comorbidity, parental smoking status during pregnancy, presence or absence of green spaces, family history on asthma and many more. Further research will be needed to take this complex confounding into account.

CONCLUSION

This research protocol provides a draft for a retrospective cohort study analysing the possible association between ambient air pollution and childhood upper respiratory infections. The aim of this study is to collect valuable scientific data, thereby offering scientists and the government information when considering this specific aspect of preventive healthcare for children.

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to thank my thesis advisor Prof. Dr. Gijs Van Pottelbergh for his guidance through this masterpaper. I would like to thank in particular Prof. Dr. Catherine Matheï and Prof. Dr. Bert Aertgeerts for their coordination when the Corona-virus pandemic was also troubling this masterpaper.

APPENDICES

Leuven, 6 mei 2019

Ethische Commissie
Onderzoek UZ/KU Leuven
Herestraat 49
B 3000 Leuven (Belgium)
Tel +32 16 34 86 00
website: www.uzleuven.be/ec/onderzoek
e-mail : ec@uzleuven.be

prof. dr. Gijs Van Pottelbergh

Ons kenmerk:	EudraCT-nr:	Belg. Regnr:
S62682		

Surveillance van milieu-gerelateerde ziekten en gezondheidsparameters in Vlaanderen

Geachte Collega

De Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven heeft vermeld protocol onderzocht en besproken op haar vergadering van 8 april 2019.

De EC heeft geen bezwaar tegen het project mits vertrouwelijke behandeling van de gegevens en naleving van de Belgische wetgeving omtrent privacy.

De EC wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiëntgegevens bij contact met de patiënt en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten. de EC verwijst naar de richtlijnen van ICH/GCP hierover op de website, en benadrukt dat een GCP-opleiding van elke hoofdonderzoeker verwacht wordt. De EC verwijst tevens naar de EU Verordening 2016/679 (Algemene Verordening Gegevensbescherming inzake de bescherming van persoonsgegevens) en de Belgische Wet van 22/8/2002 betreffende de rechten van de patiënt.

Dit project valt niet onder het toepassingsgebied van de wet van 7/5/2004.

De EC gaat ervan uit dat de dienstra(a)d(en)/diensthoofd(en)/zorgprogramma vooraf geïnformeerd zijn en akkoord gaan met de uitvoering van de studie.

Bij het beoordelen van dit dossier werd rekening gehouden met de documenten en informatie gerelateerd aan deze studie, ingediend op 28 maart 2019, 25 april 2019 en 2 mei 2019.

Dit schrijven betreft:

Protocol:
versie 2 dd 02/05/2019
Informatie en toestemmingsformulier:

Clinical Study Report aan de EC te bezorgen.

Graag wensen we er u op attent te maken dat de EC bij een volgende indiening van dezelfde opdrachtgever, verwacht dat er ab initio rekening gehouden wordt met de initiële opmerkingen van de EC.

Met vriendelijke groet,



Prof. Dr. Minne Casteels
Voorzitter
EC Onderzoek UZ/KU Leuven

GROEP BIOMEDISCHE WETENSCHAPPEN
HERESTRAAT 49, O&N II – BUS 700
BE-3000 LEUVEN

MASTERPAPER PROTOCOL: RETROSPECTIVE STUDY

1. APPLICANTS

Protocol - full title	Is er een link tussen de mate van luchtvervuiling en het voorkomen en ernst van respiratoire infecties bij kinderen?
Version 1: Date submission	Date:25/06/2019
Principal Investigator – Promoter	Name: Gijs Van Pottelberg
	Telephone: +32 16 37 72 95
	E-mail: gijs.vanpottelbergh@kuleuven.be
Sub-investigator – Student(s)	Name: Micheline Heylen
	Student number: r0592800
	Telephone: +32 475 31 82 16
	Email: michelineheylen@gmail.com

2. BACKGROUND AND RATIONALE

Tot 92% van de wereldbevolking wordt continu blootgesteld aan een vervuilde lucht. Luchtvervuiling wordt gekwantificeerd aan de hand van luchtverontreinigende stoffen zoals stikstofdioxide (NO_2), fijne stofdeeltjes (PM), zwaveldioxide (SO_2) en ozon (O_3). Verschillende studies tonen aan dat deze luchtvervuiling gepaard gaat met negatieve gezondheidseffecten. Systemische opname van ultrafijne stofdeeltjes ($PM_{2.5}$) leidt tot oxidatieve stress, systemische inflammatie en alteraties van de elektrische cardiale geleiding (1,2). Dit vertaalt zich in multipele nadelige gezondheidseffecten ter hoogte van verschillende orgaansystemen zoals het respiratoire systeem, cardiovasculair stelsel, metabool systeem, zwangerschapsontwikkeling,... (3). Bovendien zijn kinderen meer vatbaar dan volwassenen voor deze negatieve effecten omwille van de immaturiteit van het pulmonaire-metabole systeem (4).

Met deze studie willen we de link tussen luchtvervuiling en luchtweginfecties bij kinderen onderzoeken. De reeds uitgevoerde onderzoeken houden vaak slechts op indirecte wijze rekening met de mate van luchtvervuiling; luchtvervuiling wordt bijvoorbeeld gekwantificeerd in afstandmeters ten opzichte van een hoofdweg, de subjectieve melding van mate van vervuiling,... Uniek aan dit onderzoek is dat de gegevens specifiek met een locatie overeenkomen. Meer gericht onderzoek is hierdoor mogelijk. De concentraties van $PM_{2.5}$ en NO_2 zullen beschouwd worden.

3. STUDY OBJECTIVES

Primaire onderzoeksvraag:
Is er een link tussen de mate van luchtvervuiling en het voorkomen van- en de ernst van respiratoire infecties bij kinderen?

Secundaire onderzoeksvragen:
Is er een link tussen de mate van luchtvervuiling en de socio-economische status van het gezin?
Is er een link tussen de mate van luchtvervuiling en het aantal ziektedagen tijdens een respiratoire infectie bij kinderen?

4. RESEARCH METHOD

Het betreft een retrospectief kwantitatief onderzoek. Dit onderzoek zal gebeuren op basis van de bestaande Intego-databank, die voor verschillende epidemiologische studies gebruikt wordt. Er werd reeds een ethische machtiging toegekend aan de Intego milieu onderzoeksvragen, geïdentificeerd met het nummer S62682.

Sinds 1994 wordt data bij een aantal van de Vlaamse huisartsenpraktijken verzameld via het dataregister Intego. Dit gebeurt in opdracht van de Vlaamse overheid. Deze data, gegevens van patiënten zonder opting out die hun huisarts consulteren, wordt via een thrusted third party opgehaald uit het Electronisch Medische Dossiersysteem (EMD) Medidoc. Gegevens uit het nieuwe software programma CareConnect worden vanaf 01/01/2019 eveneens opgehaald. Een maximale bescherming van deze privacy-gevoelige gegevens wordt verzekerd doormiddel van het ophalen van de data via eHealth die vervolgens naar de Healthdata omgeving wordt gestuurd.

Van de ingestuurde data wordt er een selectie uitgevoerd op basis van kwaliteitsindicatoren. Enkel de data van de huisartspraktijken die aan deze kwaliteitseisen voldoet worden opgenomen ter analyse.

De volledige architectuur en werkwijze van Healthdata is in detail beschreven in volgende publicatie: *Health Data for Research Through a Nationwide Privacy-Proof System in Belgium: Design and Implementation.* Delvaux N[1], Aertgeerts B[1], van Bussel JC[2], Goderis G[1], Vaes B[1], Vermandere M[1]. *JMIR Med Inform. 2018 Nov 19;6(4):e11428. doi: 10.2196/11428.*

Zoals vermeld bevat Intego data verworven tijdens de consultaties van de patiënt bij de huisarts. Dit omvat diagnoses, klinische parameters, elektronisch voorgeschreven medicatie en labowaarden. Ook gecodeerde gegevens uit tweede en derde lijn worden opgenomen indien dit in het EMD gecodeerd werd.

De volgende milieufactoren worden meegenomen in de gekoppelde dataset:

- PM 2.5: jaarlijkse gemiddelden (schaal: 10m op 10m en 4km op 4km) (Bron VMM)
- PM 10: jaarlijkse gemiddelden (schaal: 10m op 10m en 4km op 4km) (Bron VMM)
- Ozon (O_3): jaarlijkse gemiddelden, dagelijks maximum 1-uursgemiddelde, dagelijks maximum 8-uursgemiddelde (schaal: 10m op 10m en 4km op 4km) (Bron VMM)
- NO_2: jaarlijkse gemiddelden (schaal: 10m op 10m en 4km op 4km) (Bron VMM)
- Zwarte koolstof (schaal: 10m op 10m en 4km op 4km) (Bron VMM)
- Geluidsbelasting: jaarlijkse gemiddelden Lden, Ldag, Lavond en Lnacht (schaal: 10m op 10m) (Bron VMM)
- Afstand tot grote weg: Traffic load in buffer 200m (intensiteit x lengte wegen) (bron VITO)

Er zal een koppeling gebeuren tussen de omgevingsgegevens, de gezondheidsgegevens en het exacte domicilieadres van de patiënten. Dit volledige koppelingsproces is zo opgevat dat er een maximale hoeveelheid gegevens bekomen worden voor de analyses en tegelijk op geen enkel moment een identificatie van de patiënten mogelijk is. Dit noch op basis van de medische gegevens noch door een koppeling te maken tussen het exacte adres en de medische gegevens.

5. DATA COLLECTION

De studie zal zich beperken tot kinderen van één tot twaalf jaar, data van deze leeftijdscategorie zal geïncludeerd worden. De periode waarover deze data ingewonnen wordt loopt van 1994 tot 2019. Van deze populatie zullen de gegevens over de volgende ziektebeelden met bijhorende ICPC-codes verzameld worden: wheezing (R03), hoest (R05),whooping cough (R71), acute otitis media (H71), sereuze otitis media (H72), acute infectie bovenste luchtwegen (R74), acute/chronische sinusitis (R75), acute tonsilitis (R76), acute laryngitis/tracheïtis (R77), acute bronchitis/bronchiolitis (R78), chronische bronchitis (R79), influenza (R80), pneumonie (R81). Gegevens over de socio-economische status wordt eveneens verzameld.

Intego is een open cohortstudie, wat wilt zeggen dat er ieder jaar patiënten bijkomen en verdwijnen (onder andere door het wisselen van huisarts, overlijden, of opting-out).

11. REFERENCES

Please add references mentioned above

1. World Health Organization Regional Office for Europe. Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP Project: Technical Report. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2013 [cited 2018 Nov 5]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK361805/
2. Brook RDet al. (2010). Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 121(21):2331–2378. [PubMed]
3. Thurston GD, Kipen H, Annesi-Maesano I, et al. A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework. Eur Respir J. 2017;49(1):1600419. Published 2017 Jan 11. doi:10.1183/13993003.00419-2016
4. Kurt OK, Zhang J, Pinkerton KE. Pulmonary health effects of air pollution. Pulm Med. 2016;22:138-43.

REFERENCES

1. WHO | Mortality and burden of disease from ambient air pollution. WHO. 2018;

2. Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP project: final technical report. 2017 Mar 18;

3. Rich DQ. Accountability studies of air pollution and health effects: lessons learned and recommendations for future natural experiment opportunities. Environment International. 2017.

4. Kurt OK, Zhang J, Pinkerton KE. Pulmonary health effects of air pollution. Curr Opin Pulm Med [Internet]. 2016 Mar [cited 2019 Aug 20];22(2):138–43. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26761628

5. WHO | WHO Global Ambient Air Quality Database (update 2018). WHO. 2019;

6. WHO | Ambient air pollution: A global assessment of exposure and burden of disease. WHO. 2016;

7. WHO | Air quality guidelines - global update 2005. WHO. 2011;

8. Ito K, Thurston GD, Silverman RA. Characterization of PM2.5, gaseous pollutants, and meteorological interactions in the context of time-series health effects models. J Expo Sci Environ Epidemiol [Internet]. 2007 Dec [cited 2019 Jul 4];17 Suppl 2:S45-60. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18079764

9. Faustini A, Rapp R, Forastiere F, Respir E. Nitrogen dioxide and mortality: review and meta-analysis of long-term studies REVIEW LONG-TERM NO2 EXPOSURE AND MORTALITY. J [Internet]. 2014;44:744–53. Available from: http://ow.ly/sPKsR

10. Araujo JA. Particulate air pollution, systemic oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis. Air Qual Atmos Heal. 2011;4(1):79–93.

11. Lanki T, Hampel R, Tiittanen P, Andrich S, Beelen R, Brunekreef B, et al. Air pollution from road traffic and systemic inflammation in adults: A cross-sectional analysis in the European ESCAPE project. Environ Health Perspect. 2015 Aug 4;123(8):785–91.

12. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux A V., et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the american heart association. Vol. 121, Circulation. 2010. p. 2331–78.

13. Götschi T, Heinrich J, Sunyer J, Künzli N. Long-term effects of ambient air pollution on lung function: a review. Epidemiology [Internet]. 2008 Sep [cited 2019 Aug 20];19(5):690–701.

Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18703932

14. Schultz ES, Gruzieva O, Bellander T, Bottai M, Hallberg J, Kull I, et al. Traffic-related air pollution and lung function in children at 8 years of age: a birth cohort study. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2012 Dec 15 [cited 2019 Aug 20];186(12):1286–91. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23103735

15. Beelen R, Hoek G, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Fischer P, Schouten LJ, et al. Long-term effects of traffic-related air pollution on mortality in a Dutch cohort (NLCS-AIR study). Environ Health Perspect. 2008;

16. Arden C, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, et al. Lung Cancer, Cardiopulmonary Mortality, and Long-term Exposure to Fine Particulate Air Pollution.

17. Goodman A, Wilkinson P, Stafford M, Tonne C. Characterising socio-economic inequalities in exposure to air pollution: A comparison of socio-economic markers and scales of measurement. Heal Place. 2011;17(3):767–74.

18. OECD. OECD Regional Typology [Internet]. Available from: http://www.oecd.org/regional/regionalpolicy/regional-development-publications.htm

19. Green CA, Yeates D, Goldacre A, Sande C, Parslow RC, McShane P, et al. Admission to hospital for bronchiolitis in England: Trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma. Arch Dis Child. 2016 Feb 1;101(2):140–6.

20. Braga ALF, Saldiva PHN, Pereira LAA, Menezes JJC, Conceição GMS, Lin CA, et al. Health effects of air pollution exposure on children and adolescents in São Paulo, Brazil. Pediatr Pulmonol. 2001;31(2):106–13.

21. Jaganathan, Jaacks, Magsumbol, Walia, Sieber, Shivasankar, et al. Association of Long-Term Exposure to Fine Particulate Matter and Cardio-Metabolic Diseases in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2019;

22. Brauer M, Hoek G, Smit HA, de Jongste JC, Gerritsen J, Postma DS, et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. Eur Respir J [Internet]. 2007 May [cited 2019 Aug 20];29(5):879–88. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17251230

23. Bergstra AD, Brunekreef B, Burdorf A. The effect of industry-related air pollution on lung function and respiratory symptoms in school children. Environ Heal A Glob Access Sci

Source. 2018 Mar 27;17(1).

24. Rodriguez-Villamizar LA, Magico A, Osornio-Vargas A, Rowe BH. The effects of outdoor air pollution on the respiratory health of Canadian children: A systematic review of epidemiological studies. Canadian Respiratory Journal. 2015.

25. Luong LMT, Sly PD, Thai PK, Phung D. Impact of ambient air pollution and wheeze-associated disorders in children in Southeast Asia: A systematic review and meta-analysis. Vol. 34, Reviews on Environmental Health. De Gruyter; 2019. p. 125–39.

26. Currie J, Heep S, Neidell M. Quasi-Experimental Approaches to Evaluating the Impact of Air Pollution on Children's Health. Health Aff (Millwood). 2011;

27. Chen L, Mengersen K, Tong S. Spatiotemporal relationship between particle air pollution and respiratory emergency hospital admissions in Brisbane, Australia. Sci Total Environ. 2007 Feb 1;373(1):57–67.

28. Li W, Cao Y, Li R, Ma X, Chen J, Wu Z, et al. The spatial variation in the effects of air pollution on cardiovascular mortality in Beijing, China. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2018 May 1;28(3):297–304.

29. Vervoort P. A healthy urban future for Flanders? Reducing the gap in knowledge for spatial policy and outlining consequences for governance. A HEALTHY URBAN FUTURE FOR FLANDERS? REDUCING THE GAP IN KNOWLEDGE FOR SPATIAL POLICY AND OUTLINING CONSEQUENCES FOR GOVERNANCE.

30. Currie J, Neidell M, Schmieder JF. Air pollution and infant health: Lessons from New Jersey. J Health Econ. 2009 May;28(3):688–703.

31. Truyers C, Goderis G, Dewitte H, Akker M Vanden, Buntinx F. The Intego database: Background, methods and basic results of a Flemish general practice-based continuous morbidity registration project. BMC Med Inform Decis Mak. 2014 Jun 6;14(1).

32. Department of general practice KL. Intego-project. 2011; Available from: http://www.intego.be

33. Bartholomeeusen S, Kim CY, Mertens R, Faes C, Buntinx F. The denominator in general practice, a new approach from the Intego database. Fam Pract. 2005 Aug;22(4):442–7.

34. Adler NE1 O. Socioeconomic status and health: what we know and what we don't. Ann N Y Acad Sci. 2006; 896 (1): 3-15.