

Opgelucht ademen! Geen verband tussen het gebruik van hormonale anticonceptiva voor de zwangerschap en de ontwikkeling van astma bij het kind

F.M.A.M. van Loveren ^a, R.A. Weersink ^a, H.J. Bos ^b,
L.T.W. de Jong-van den Berg ^b en C.C.M. Schuiling-Veninga ^{b*}

^a Student Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

^b Afdeling Farmaco-Epidemiologie & Farmaco-Economie, Rijksuniversiteit Groningen.

* Correspondentie: c.c.m.schuiling-veninga@rug.nl.

KERNPUNTEN

- De toegenomen astmaprevalentie bij kinderen kan mogelijk worden verklaard door factoren met invloed vroeg in het leven.
- Uit de zwangerschapsdatabase van de IADB zijn gegevens van 12.255 kinderen en hun moeders over afgeleverde geneesmiddelen gebruikt om het mogelijke verband te onderzoeken tussen gebruik van hormonale anticonceptiva voor de zwangerschap en de ontwikkeling van astma bij het kind.
- In deze studie is een dergelijke associatie niet gevonden.

Inleiding

De prevalentie van astma nam de afgelopen decennia in de westerse wereld sterk toe, vooral bij kinderen van 0 tot 14 jaar [1-4]. Astma is nu de meest voorkomende chronische ziekte bij kinderen [5]. Als oorzaken voor deze toename in astmaprevalentie worden factoren gezocht die vroeg in het leven van invloed kunnen zijn [6]. Bij astma is de verhouding tussen T-helpercellen van de typen 1 en 2 (Th1 en Th2) verstoord [7, 8]. De productie van Th2-cytokines, zoals de interleukines 4, 5 en 13, is toegenomen [9-12]. Deze cytokines zorgen voor infiltratie van mestcellen en eosinofiele cellen in de luchtwegen en voor vorming van immunoglobuline E (IgE). Dit veroorzaakt een ontstekingsreactie die kenmerkend is voor astma.

De ontwikkeling van Th-cellen tot type 1 of 2 wordt in belangrijke mate in utero bepaald [10]. Geslachtshormonen kunnen deze ontwikkeling beïnvloeden [11-16]. Progesteron en oestrogenen stimuleren de ontwikkeling van Th2-cellen. Het gebruik van hormonale anticonceptiva (HAC) door de moeder vóór de zwangerschap vormt daarom mogelijk een risicofactor voor de ontwikkeling van astma bij het kind [17]. De effecten van HAC kunnen lang na staken van het gebruik nog voortduren [18, 19]. HAC kunnen zorgen voor een verhoogd aantal Th2-cellen in de moeder [20]. De cytokines die deze cellen uitscheiden, kunnen in de foetus zorgen voor de vorming van IgE [21]. Dit kan de ontwikkeling van astma bevorderen.

Meerdere studies hebben het verband onderzocht tussen het gebruik van orale anticonceptiva door de moeder vóór de zwangerschap en de ontwikkeling van astma bij het kind [9, 20, 22-24]. De

ABSTRACT

Breathe freely! No association between maternal use of hormonal contraceptives before pregnancy and the development of asthma among their children

OBJECTIVE

To determine the association between maternal hormonal contraceptive (HC) use before pregnancy and the development of asthma among offspring.

DESIGN

Retrospective cohort study based on pharmacy records of children and their mothers.

METHODS

This study was performed with data from the pregnancy database of the IADB, containing prescription drug dispensing data from community pharmacies between 1994 and 2009. The study population included 12,255 children and their mothers. These data were used to determine exposure (maternal HC use in the year before or during pregnancy) and outcome (asthma among offspring in their fourth up to and including their eighth year of life). Subgroups were composed based on the degree of exposure and on the composition of the HC. Data were analyzed using the Mantel-Haenszel method and adjusted for the age of the mother at conception and maternal asthma. Adjusted odds ratios (OR_{adj}) and their 95% confidence intervals (CI95) were determined.

RESULTS

The exposed and non-exposed groups comprised 7,419 and 4,836 children respectively. The OR_{adj} (CI95) for asthma among offspring of which the mother had used HC in the year before or during pregnancy compared with no HC use was 1.04 (0.94-1.16). All analyses for subgroups showed no significant relationship.

CONCLUSION

In this study no association has been found between maternal HC use before pregnancy and the development of asthma among offspring.

van Loveren FMAM, Weersink RA, Bos HJ, de Jong-van den Berg LTW, Schuiling-Veninga CCM. Opgelucht ademen! Geen verband tussen het gebruik van hormonale anticonceptiva voor de zwangerschap en de ontwikkeling van astma bij het kind. PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:a1211.

resultaten van deze studies spraken elkaar echter tegen. In dit onderzoek wordt dit mogelijke verband nader geanalyseerd. Er wordt gekeken naar alle HAC en niet alleen naar de orale middelen, omdat alle HAC via hun hormonale werking een effect zouden kunnen hebben op de ontwikkeling van astma bij het kind.

Ook wordt onderzocht in hoeverre de samenstelling van de HAC een rol speelt, dat wil zeggen het type progestageen oftewel het androgene karakter van het progestageen [25]. Tevens wordt nagegaan of er een tijd-responsrelatie bestaat. Dit retrospectieve cohortonderzoek tracht hiermee een antwoord te vinden op de vraag in welke mate het gebruik van HAC door de moeder voor en tijdens de zwangerschap invloed heeft op de ontwikkeling van astma bij het kind.

Methoden

Studieopzet

Gegevens zijn verkregen uit de zwangerschapsdatabase van de IADB. De IADB bevat gegevens van de afgeleverde geneesmiddelen van 50 openbare apotheken in Noord-Nederland van 1994 tot 2009. In de zwangerschapsdatabase zijn gegevens van een kind gekoppeld aan gegevens van diens moeder en vader [26]. Van elk afgeleverd geneesmiddel zijn gegevens beschikbaar, zoals de ATC-classificatie [27], de afleverdatum en het aantal dagen waarvoor het geneesmiddel is verstrekt. Van elke patiënt zijn geslacht en geboortedatum beschikbaar, gekoppeld aan een uniek anoniem identificatienummer.

Kinderen zijn opgenomen in dit onderzoek als vanaf hun vierde tot en met achtste levensjaar minstens over één jaar medicatiegegevens aanwezig zijn en als er van de moeder medicatiegegevens aanwezig zijn over minimaal twee jaar vóór de datum van conceptie. Deze conceptiedatum is gesteld op 273 dagen voor de geboortedatum van het kind. Er zijn geen jongere kinderen meegenomen in dit onderzoek, omdat op lage leeftijd de diagnose astma lastig te stellen is [28]. Er komen namelijk veel astma-achtige klachten voor, zoals een piepende ademhaling. Oudere kinderen konden niet worden meegenomen in dit onderzoek door beperkingen van de database.

Blootstelling en uitkomst

Kinderen zijn ingedeeld in een index- en een referentiegroep op basis van het HAC-gebruik van hun moeder. De indexgroep omvatte de kinderen van wie de moeder in het jaar voor de conceptie en/of gedurende het eerste trimester van de zwangerschap HAC heeft gebruikt (ATC-codes G02BA03, G02BB01, G03AA, G03AB, G03AC of G03HB01). De referentiegroep bestond uit de overige kinderen. Er is aangenomen dat een moeder HAC heeft gebruikt vanaf de afleverdatum gedurende het aantal dagen waarvoor het geneesmiddel is verstrekt tot een theoretische einddatum van gebruik.

Om een mogelijke tijd-responsrelatie vast te stellen is de indexgroep ingedeeld in vier subgroepen. De theoretische einddatum van gebruik ligt voor subgroep 1 tussen 12 en 6 maanden voor conceptie (laagste mate van blootstelling), voor subgroep 2 tussen 6 maanden voor conceptie en de conceptiedatum, en voor subgroep 3 na de conceptiedatum. Voor kinderen van wie de moeder daarnaast in het eerste trimester nog een recept voor HAC heeft opgehaald, is een aparte subgroep (4) gemaakt. Hieraan is de hoogste mate van blootstelling toegekend, omdat daadwerkelijk gebruik in de zwangerschap hier waarschijnlijker is dan bij subgroep 3.

Om een mogelijke invloed van het type progestageen te onderzoeken, is de indexgroep onderverdeeld in twee subgroepen op basis van de samenstelling van de gebruikte HAC. De ene subgroep omvat de oudere progestagenen met een androgene werking (levonorgestrel, lynestrenol, norethisteron, norgestimaat en norelgestromin). De nieuwere progestagenen met een minder androgene of anti-androgene werking (desogestrel, gestodeen, etonogestrel, medroxyprogesteron, drosperinon en cyproteronacetat) zijn ingedeeld in de andere subgroep.

Een kind is als astmatisch beschouwd indien vanaf zijn vierde tot en met achtste levensjaar binnen twaalf maanden minstens twee recepten zijn opgehaald voor een β_2 -sympathomimeticum voor inhalatie en/of een inhalatiecorticosteroïde (ATC-codes R03AC, R03AK of R03BA) [29, 30].

Gegevensanalyse

Om het verband tussen het gebruik van HAC door de moeder voor de zwangerschap en de ontwikkeling van astma bij het kind vast te stellen, is de *odds ratio* (OR) met 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95) bepaald. *Adjusted odds ratios* (OR_{adj}'s) zijn verkregen door met de Mantel-Haenszel-methode de ruwe OR's te corrigeren voor de leeftijd van de moeder bij conceptie en voor astma bij de moeder. Om te corrigeren voor de leeftijd van de moeder bij conceptie zijn zes leeftijdscategorieën gedefinieerd: ≤ 19 , 20-24, 25-29, 30-34, 35-39 en ≥ 40 jaar. Astma bij de moeders is op eenzelfde manier vastgesteld als bij het kind, waarbij een verdere onderverdeling is gemaakt in astma met en zonder exacerbaties [30]. Hierbij is gekeken naar het wel of niet gebruiken van orale corticosteroïden (ATC-code H02AB) in het jaar waarin astma is vastgesteld.

Om eventuele invloed van het geslacht van het kind vast te stellen zijn aanvullende analyses uitgevoerd [31]. Ook is er een subanalyse uitgevoerd met alle kinderen van wie gegevens van de vader aanwezig zijn, waarin aanvullend gecorrigeerd is voor astma bij de vader. Dit is op dezelfde manier vastgesteld als astma bij de moeder.

De analyses zijn uitgevoerd met PASW Statistics versie 18.0.3 (SPSS, Chicago, Verenigde Staten).

Resultaten

Er zijn 12.255 kinderen met moeder geïnccludeerd in dit onderzoek. Van 8.814 kinderen waren ook over minstens één jaar medicatiegegevens van de vader beschikbaar.

De indexgroep omvat meer kinderen ($n = 7.419$) dan de referentiegroep ($n = 4.836$). Hun karakteristieken zijn weergegeven in tabel 1. De verhouding tussen jongens en meisjes is vergelijkbaar voor beide groepen. Ook het voorkomen van astma bij de moeders, zowel met als zonder exacerbaties, is vergelijkbaar voor beide groepen. De gemiddelde leeftijd van de moeders van de indexgroep (28,6 jaar) is lager dan die van de moeders van de referentiegroep (30,5 jaar; $P < 0,05$).

In beide groepen zijn medicatiegegevens van de vader beschikbaar voor 71,9% van de kinderen. Het voorkomen van astma bij de vaders, zowel met als zonder exacerbaties, verschilt tussen index- en referentiegroep ($P < 0,05$).

De ruwe OR (tabel 2) laat zien dat er geen significante associatie

TABEL 1

Karakteristieken van index- en referentiegroep

Moeder gebruikt hormonale anticonceptiva	Ja $\diamond$	Nee $\diamond$	P $\triangle$
n (%)	7.419 (100)	4.836 (100)	
Geslacht kind			0,251
• jongen	3.848 (51,9)	2.457 (50,8)	
• meisje	3.571 (48,1)	2.379 (49,2)	
Mate van blootstelling			
• 1 (laagste)	1.522 (20,5)	–	
• 2	3.372 (45,5)	–	
• 3	2.340 (31,5)	–	
• 4 (hoogste)	185 (2,5)	–	
Samenstelling HAC			
• oudere progestagenen	4.431 (59,7)	–	
• nieuwere progestagenen	2.988 (40,3)	–	
Astma moeder			0,141
• geen	6.335 (85,4)	4.191 (86,7)	
• zonder exacerbaties	648 (8,7)	385 (8,0)	
• met exacerbaties	436 (5,9)	260 (5,4)	
Totaal aantal vaders	5.336 (71,9)	3.478 (71,9)	
Astma vader			0,041
• geen	4.599 (86,2)	3.003 (86,3)	
• zonder exacerbaties	473 (8,9)	338 (9,7)	
• met exacerbaties	264 (4,9)	137 (3,9)	
Leeftijdscategorie moeder			< 0,001
• ≤ 19	154 (2,1)	48 (1,0)	
• 20-24	1.083 (14,6)	393 (8,1)	
• 25-29	3.127 (42,1)	1.567 (32,4)	
• 30-34	2.476 (33,4)	1.931 (39,9)	
• 35-39	538 (7,3)	788 (16,3)	
• ≥ 40	41 (0,6)	109 (2,3)	
Leeftijd moeder bij conceptie (jaren; gemiddelde $\pm$ standaarddeviatie)	28,6 $\pm$ 4,3	30,5 $\pm$ 4,5	< 0,001

$\diamond$ Totale kolompercentages kunnen afwijken van 100 door afronding.

$\triangle$ Voor vergelijking tussen groepen met Pearsons chi-kwadraattoets of Students t-toets.

TABEL 2

Verband tussen het gebruik van hormonale anticonceptiva door de moeder en het vóórkomen van astma bij het kind

Moeder gebruikt HAC $\square$	Kind heeft astma $\diamond$	Kind heeft geen astma $\diamond$	Ruwe OR (BI95)	OR _{adj} $\triangle$ (BI95)
Nee	655 (13,5%)	4.181 (86,5%)	1,00 (referentie)	1,00 (referentie)
Ja	1.070 (14,4%)	6.349 (85,6%)	1,08 (0,97-1,20)	1,04 (0,94-1,16)

$\square$ In het jaar voor en/of gedurende de zwangerschap.

$\diamond$ Totaal 12.255 kinderen in hun vierde t/m hun achtste levensjaar. Percentages zijn berekend over het totaal aantal kinderen per groep voor HAC-gebruik.

$\triangle$ Ruwe OR's zijn gecorrigeerd voor leeftijd van de moeder bij conceptie (≤ 19 , 20-24, 25-29, 30-34, 35-39 en ≥ 40 jaar) en voor astma bij de moeder (geen, zonder exacerbaties, met exacerbaties).

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; HAC: hormonale anticonceptiva; OR: odds ratio; OR_{adj}: adjusted odds ratio.

TABEL 3

Verband tussen gebruik van hormonale anticonceptiva door de moeder en het vóórkomen van astma bij het kind, naar mate van blootstelling en naar samenstelling van de gebruikte hormonale anticonceptiva

	Kind heeft astma $\square$	Kind heeft geen astma $\square$	Ruwe OR (BI95)	OR _{adj} $\triangle$ (BI95)
Mate van blootstelling $\diamond$				
• geen HAC-gebruik	655 (13,5%)	4.181 (86,5%)	1,00 (referentie)	1,00 (referentie)
• 1 (laagste)	193 (12,7%)	1.329 (87,3%)	0,93 (0,78-1,10)	0,90 (0,76-1,07)
• 2	492 (14,6%)	2.880 (85,4%)	1,09 (0,96-1,24)	1,06 (0,93-1,20)
• 3	360 (15,4%)	1.980 (84,6%)	1,16 (1,01-1,33) ∇	1,13 (0,98-1,30)
• 4 (hoogste)	25 (13,5%)	160 (86,5%)	1,00 (0,65-1,53)	0,89 (0,57-1,38)
Samenstelling HAC				
• oudere progestagenen	666 (15,0%)	3.765 (85,0%)	1,13 (1,01-1,27) ∇	1,09 (0,96-1,22)
• nieuwere progestagenen	404 (13,5%)	2.584 (86,5%)	1,00 (0,87-1,14)	0,98 (0,85-1,12)

$\square$ Totaal 12.255 kinderen in hun vierde t/m hun achtste levensjaar. Percentages zijn berekend over het totaal aantal kinderen per groep voor HAC-gebruik.

$\triangle$ Ruwe OR's zijn gecorrigeerd voor leeftijd van de moeder bij conceptie (≤ 19 , 20-24, 25-29, 30-34, 35-39 en ≥ 40 jaar) en voor astma bij de moeder (geen, zonder exacerbaties, met exacerbaties).

$\diamond$ Gebruik van HAC door de moeder in het jaar voor en/of gedurende de zwangerschap.

∇ Significant verband.

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; HAC: hormonale anticonceptiva; OR: *odds ratio*; OR_{adj}: *adjusted odds ratio*.

bestaat tussen het gebruik van HAC door de moeder in het jaar voor of gedurende de zwangerschap, en astma bij het kind vanaf zijn vierde tot en met achtste levensjaar (OR 1,08, BI95 0,97-1,20). Correctie voor de leeftijd van de moeder bij conceptie en voor astma bij de moeder verandert dit resultaat niet (OR_{adj} 1,04, BI95 0,94-1,16). In de gestratificeerde analyses komt enkel een associatie naar voren bij kinderen met een moeder zonder astma die bij conceptie tussen 35 en 39 jaar oud was (OR 1,51, BI95 1,02-2,23). Gesplitst voor jongens en meisjes zijn de OR_{adj}'s respectievelijk 1,03 (BI95 0,89-1,18) en 1,05 (BI95 0,89-1,24). In de subanalyse voor de 8.814 kinderen van wie gegevens van de vader beschikbaar waren, is de ruwe OR aanvullend gecorrigeerd voor astma bij de vader (OR_{adj} 0,99, BI95 0,87-1,12).

In tabel 3 zijn de resultaten weergegeven van de analyses waarbij is onderzocht in hoeverre de mate van blootstelling en de samenstelling van de gebruikte HAC de ontwikkeling van astma bij het kind beïnvloeden. Astma lijkt vaker voor te komen bij kinderen van wie de moeder theoretisch tot in de zwangerschap HAC heeft gebruikt (subgroep 3) (OR 1,16, BI95 1,01-1,33). Ook het gebruik van oudere progestagenen lijkt geassocieerd te zijn met het vóórkomen van astma bij kinderen (OR 1,13, BI95 1,01-1,27). Na correctie voor potentiële *confounders* waren de gevonden associaties echter niet meer significant.

Beschouwing

Dit onderzoek laat geen significant verband zien tussen het gebruik van HAC door de moeder voor de zwangerschap en de ontwikkeling van astma bij het kind van zijn vierde tot en met achtste levensjaar. Deze resultaten zijn in lijn met de bevindingen in drie voorgaande studies [9, 22, 23].

Een aanvullende reden om aan te nemen dat er geen verband is, is de afwezigheid van een tijd-responsrelatie. Bij de subgroepen 1, 2 en 3 voor de mate van blootstelling lijkt er een lichte stijging te zijn in het vóórkomen van astma bij de kinderen. Maar in de groep kinderen met de hoogste mate van blootstelling in utero (subgroep 4; moeders die tijdens het eerste trimester van de zwangerschap nog een recept voor HAC hebben opgehaald in de apotheek) is een lagere OR gevonden dan in de andere subgroepen. Bij het bestaan van een tijd-responsrelatie was de puntschatter van groep 4 juist hoger verwacht.

Bij het indelen van de kinderen in groepen op basis van de mate van blootstelling aan HAC is aangenomen dat moeders de afgeleverde HAC volledig hebben gebruikt gedurende het aantal dagen waarvoor ze zijn verstrekt. Bij subgroep 4 is aangenomen dat de moeders HAC hebben gebruikt gedurende (een deel van) de zwangerschap, omdat zij zich niet bewust waren van hun zwangerschap. Door deze aannames is non-differentiële misclassificatie niet uit te sluiten. Een deel van de moeders zal eerder zijn gestopt dan de theoretische einddatum, waardoor de mate van blootstelling is overschat. Dit kan leiden tot een onderschatting van het effect.

Om vast te kunnen stellen of de theoretische einddatum van gebruik voor of in de zwangerschap viel, is een conceptiedatum berekend. Hierbij is aangenomen dat deze datum 273 dagen voor de geboortedatum ligt. Dit is een gebruikelijke manier bij het ontbreken van informatie over de duur van de zwangerschap, maar enige misclassificatie is niet uit te sluiten [26].

Van alle moeders is op basis van de medicatiegegevens vastgesteld of zij astma hadden of niet. Hiervoor is in de analyses gecorrigeerd. Van 72% van de kinderen waren ook medicatiegegevens van

de vader beschikbaar. Correctie voor astma bij de vader gaf een lagere OR. Omdat het niet bij alle kinderen mogelijk was voor deze *confounder* te corrigeren, is het effect van HAC in de gehele groep mogelijk overschat.

De samenstelling van de gebruikte HAC, namelijk oudere progestagenen versus nieuwere progestagenen, heeft geen invloed. Ook blijkt er geen verschil te zijn tussen jongens en meisjes.

Een sterk punt van dit onderzoek is de grote precisie door de grote aantallen kinderen. Er zaten meer kinderen in de indexgroep dan in de referentiegroep. Dit was ook verwacht, omdat de meeste vrouwen in Nederland HAC gebruiken [32]. Een ander voordeel van dit onderzoek in vergelijking met andere studies is het gebruik van gegevens uit de IADB. In voorgaande studies is gebruikgemaakt van vragenlijsten of interviews [9, 20, 22, 23]. Doordat hiervan in dit onderzoek geen gebruik is gemaakt, is hier, in tegenstelling tot deze voorgaande studies, geen kans op *interviewer bias* of *recall bias*. Wel zijn hierdoor in dit onderzoek alleen kinderen opgenomen die de apotheek hebben bezocht. Er wordt echter niet verwacht dat dit invloed heeft op de verhouding tussen index- en referentiegroep. Hierdoor zal dit de resultaten ook niet beïnvloeden.

Een beperking van dit onderzoek is het ontbreken van informatie over de sociaal-economische klasse van de ouders. Daarnaast is niet gecorrigeerd voor andere atopische aandoeningen naast astma bij de ouders. Dit kunnen *confounders* zijn, waardoor de resultaten wellicht zijn vertekend. Een andere beperking van dit onderzoek is het vaststellen van astma op basis van het gebruik van inhalatiemedicatie en niet op basis van diagnostische gegevens. Hierdoor kunnen kinderen ten onrechte als astmatisch zijn beschouwd. Misclassificatie die hierdoor kan ontstaan, zal echter vergelijkbaar zijn in index- en referentiegroep.

Al met al kan worden geconcludeerd dat in dit onderzoek geen verband is aangetoond tussen het gebruik van HAC door de moeder voor de zwangerschap en de ontwikkeling van astma bij het kind. Vrouwen kunnen weer opgelucht ademen!

LITERATUUR

- Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OC, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy*. 2010;65(2):152-67.
- Smit HA, Boezen HM, Poos MJJC. Neemt het aantal mensen met astma toe of af? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM; 2006. www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/ademhalingswegen/astma/trend. Geraadpleegd 2011 mei 2.
- Martinez FD. Trends in asthma prevalence, admission rates, and asthma deaths. *Respir Care*. 2008;53(5):561-7.
- Smit HA, van Schayck CP. Recente veranderingen in de prevalentie van astma bij kinderen. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150(5):233-6.
- Boezen HM, Postma DS, Smit HA, Eysink PED. Wat is astma en wat is het beloop? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM; 2006. www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/ademhalingswegen/astma/beschrijving. Geraadpleegd 2011 mei 2.
- Annesi-Maesano I, Moreau D, Strachan D. In utero and perinatal complications preceding asthma. *Allergy*. 2001;56(6):491-7.
- Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, et al. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet*. 1999;353(9148):196-200.
- Kuo ML, Huang JL, Yeh KW, et al. Evaluation of Th1/Th2 ratio and cytokine production profile during acute exacerbation and convalescence in asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86(3):272-6.
- Keski-Nisula L, Pekkanen J, Xu B, et al. Does the pill make a difference? Previous maternal use of contraceptive pills and allergic diseases among offspring. *Allergy*. 2006;61(12):1467-72.
- Holt PG, Macaubas C, Stumbles PA, Sly PD. The role of allergy in the development of asthma. *Nature*. 1999;402(6760 Suppl):B12-7.
- Piccinni MP, Scaletti C, Maggi E, Romagnani S. Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol*. 2000;109(1):30-3.
- Hamano N, Terada N, Maesako K, et al. Effect of female hormones on the production of IL-4 and IL-13 from peripheral blood mononuclear cells. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1998;537:27-31.
- Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, et al. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol*. 1995;155(1):128-33.
- Whitacre CC, Reingold SC, O'Looney PA. A gender gap in autoimmunity. *Science*. 1999;283(5406):1277-8.
- Michel FB, Bousquet J, Greillier P, et al. Comparison of cord blood immunoglobulin E concentrations and maternal allergy for the prediction of atopic diseases in infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;65(6):422-30.
- Szekeres-Bartho J, Wegmann TG. A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1/Th2 balance. *J Reprod Immunol*. 1996;31(1-2):81-95.
- Wjst M, Dold S. Is asthma an endocrine disease? *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8(4):200-4.
- Moore JW, Key TJ, Wang DY, et al. Blood concentrations of estradiol and sex hormone-binding globulin in relation to age at menarche in premenopausal British and Japanese women. *Breast Cancer Res Treat*. 1991;18 Suppl 1:S47-50.
- Barbieri RL, Gao X, Xu H, Cramer DW. Effects of previous use of oral contraceptives on early follicular phase follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*. 1995;64(4):689-92.
- Brooks K, Samms-Vaughan M, Karmaus W. Are oral contraceptive use and pregnancy complications risk factors for atopic disorders among offspring? *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(6):487-96.
- Jones CA, Holloway JA, Warner JO. Does atopic disease start in foetal life? *Allergy*. 2000;55(1):2-10.
- Hancock DB, Håberg SE, Furu K, et al. Oral contraceptive pill use before pregnancy and respiratory outcomes in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(5):528-36.
- Frye C, Mueller JE, Niedermeier K, et al. Maternal oral contraceptive use and atopic diseases in the offspring. *Allergy*. 2003;58(3):229-32.
- Osman MF, Black C, Jick S, Hannaford P. Previous maternal oral contraception and the risk among subsequent offspring of asthma diagnosis in early childhood. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009;23(6):567-73.
- Osman M. Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy. *Arch Dis Child*. 2003;88(7):587-90.
- Bakker MK, Jentink J, Vroom F, et al. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG*. 2006;113(5):559-68.
- ATC/DDD Index 2011. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2011. www.whocc.no/atc_ddd_index. Geraadpleegd 2011 mei 19.
- Wijga AH, Brussee JE, Smit HA. Astma bij peuters en kleuters: resultaten van het PIAMA onderzoek. Bilthoven: RIVM; 2004.
- Bindels PJE, Van der Wouden JC, Ponsioen BP, et al. NHG-Standaard Astma bij kinderen. Tweede herziening. Huisarts Wet. 2006;49(11):557-72.
- Pont LG, van der Werf GT, Denig P, Haaijer-Ruskamp FM. Identifying general practice patients diagnosed with asthma and their exacerbation episodes from prescribing data. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;57(11):819-25.
- Postma DS. Gender differences in asthma development and progression. *Gend Med*. 2007;4 Suppl B:S133-46.
- Vroom F, de Jong PH, van den Berg PB, et al. Gebruik van orale anticonceptiva in de jaren 1994-2002: wel anders, niet minder. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005;149(1):23-8.