

Den svenska BAMSE-studien

– snart tonåring



SAMMANFATTNING:

BAMSE-projektet föddes under början av 1990-talet då säkra data saknades om vad som orsakade allergisjukdom bland barn. Sedan studiestart 1994 har vi följt knappt 4000 nyfödda barn, samtliga födda i Stockholm. Av de barn som kom att ingå i studien är idag, fjorton år senare, 84% av barnen fortfarande med. Vi har samlat in information om levnadsvanor och hälsoutfall vid upprepade tillfällen och undersökt barnen då de var 4 och 8 år. I samband med dessa undersökningar har venblod tagits för undersökning av virus- och allergenantikroppar och barnens lungfunktion har testats. Vi har i synnerhet undersökt tidiga omgivningsfaktors betydelse för allergisjukdom vid 4 år samtidigt som vi på olika sätt i analysen har försökt ta hänsyn till att föräldrar ändrar levnadsvanor och om de själva har allergisjukdom.

Magnus Wickman

är barnläkare och professor vid Arbets- och Miljömedicin, Centrum för Folkhälsa, Stockholms läns landsting.

KONTAKTADRESS:

Magnus Wickman
Arbets- och Miljömedicin
Norra Backa
171 76 Stockholm
magnus.wickman@sll.se

MAGNUS WICKMAN, Arbets- och Miljömedicin, Stockholm

I nom BAMSE-projektet arbetar vi nu efter ett flertal forskningslinjer, såsom att studera naturalförloppet av allergisjukdomar till och med 8 år, inkluderande lungfunktion och förekomst av specifika allergiantikroppar. Vi studerar luftföroreningar från trafik och utveckling av astma och allergisjukdom vid 4 och 8 år och undersöker vad barnets kost har för betydelse som skydd mot utveckling av allergisjukdom, men även som skydd mot svår sjukdom. Föräldrarnas socioekonomiska situation vägs hela tiden in. Genom ett forskningssamarbete med världens främsta astma- och genetikforskare undersöker vi samverkan mellan arv och miljö samt geners betydelse som kan öka respektive minska risken för allergiutveckling.

När barnen blivit cirka 14–15 år planerar vi för en ny uppföljning och kommer då att vilja utvidga undersökningen att inte bara omfatta allergisjukdomar. Det finns i nuläget inget slutdatum för BAMSE.

Bakgrund

I linje med internationella undersökningar visade svenska studier i mitten av 1980-talet och början av 90-talet att förekomsten av allergisjukdomar hade ökat. Bland barn var detta särskilt tydligt (1). Orsaksfaktorer som då diskuterades var tätare bostäder och som följd av detta en ökad exponering för kvalster och fukt, passiv tobaksrök, kortvarig amning samt tidig exponering för pälsdjur. De studier som låg till grund för dessa tankar var dels internationella, och i många avseenden inte helt överförbara till svenska förhållanden, dels nationella baserade på ett fåtal barn och som hade rekryterats från sjukhusmiljö. Den retrospektiva designen på dessa svenska studier med

bristande validitet som följd samt en betydande risk för selektion då materialen var patientbaserade gjorde att data inte var helt korrekta eller att de inte var generaliserbara för den svenska barnbefolkningen. För att verkligen kunna ge svar på frågan vad som orsakade allergisjukdomar, där resultaten också var allmänt giltiga för befolkningen, behövdes en annan typ av studie.

Så föddes BAMSE-projektet under en arbetslunch 1992 tillsammans med kollegorna Lennart Nordvall och Göran Pershagen. Vi kom fram till att vi behövde genomföra en så kallad födelsekohortstudie där nyfödda barn och deras föräldrar skulle komma att rekryteras för att sedan följas i två möjligen fyra år. Så långt sträcktes sig vår horisont. Vi var då helt inställda på riskfaktorer. Skyddande faktorer hade väl ännu ingen hört talas om. Vi hade en diskussion om möjliga riskfaktorer under graviditeten såsom stress och socioekonomi, men vi kom fram till att vi saknade de nödvändiga instrumenten för dessa variabler. Göran kom på akronymen BAMSE, vilket står för Barn, Allergi, Miljö, Stockholm och Epidemiologi projektet. Först efteråt insåg vi att akronymen är gångbar endast i de nordiska länderna. Sedermera avlidna Rune Andreasson, far till seriefiguren BAMSE, tecknade vänligen och kostnadsfritt vår logo. Kort därefter fick vi kontakt med våra kollegor i Oslo, som planerade en motsvarande undersökning (Miljö- och barnastma-studien, se nedan). Samarbete inleddes inte minst vad gäller utvecklingen av frågeformulär. I dag har undersökningarna utvecklats till några av världens största kartläggningar av hur astma och allergi utvecklas hos barn och vilka faktorer som påverkar denna utveckling.

Studiens design

I februari 1994, det vill säga efter två års planerande, tillfrågades samtliga nyblivna föräldrar via barnvårdscentraler och boende i fyra områden av Storstockholm om de ville medverka i undersökningen. I november 1996 hade vi kunnat inkludera det antal barn, det vill säga minst 4000, för att ha tillräckligt statistisk teststyrka (power) i undersökningen. Av alla barn som var möjliga att inkludera gav 75 procent av föräldrarna sitt samtycke (fig 1). Studiens design och möjligheten att få med så stor andel av alla nyfödda barn födda inom ett definierat område under en bestämd tidsperiod, skulle medföra att resultaten i stort sett var allmängiltiga för motsvarande barnbefolkning (2).

Studiens genomförande

Bland de barn som kom att ingå i studien är idag, tolv år senare, 84 procent av barnen fortfarande med. I figuren framgår att formulär har fyllts i vid 5 tillfällen: ett formulär som bara avsåg exponering och ärftlighet, som föräldrarna fyllde i när barnen var 2 månader gamla och ännu inte hade insjuknat i allergisjukdomar. I nästan 90 procent besvarades dessa frågor av föräldrarna gemensamt. Exponeringsformulär som har fyllts i efter det att barnen har insjuknat speglar framför allt aktuell exponering, men inte nödvändigtvis tidigare, eftersom många föräldrar ändrar sina levnadsvanor om barnet insjuknar i någon allergisjukdom.

Vid 1, 2, 4 och 8 års ålder ställdes frågor om symtom på allergisjukdom förutom vissa viktiga exponeringar såsom pälsdjur i hemmet, rökning, bostadens beskaffenhet samt en del kostvanor. Vid 8 års ålder frågade vi igen om förekomst av allergisjukdomar bland föräldrar och syster, samt bland ett stort antal barn med

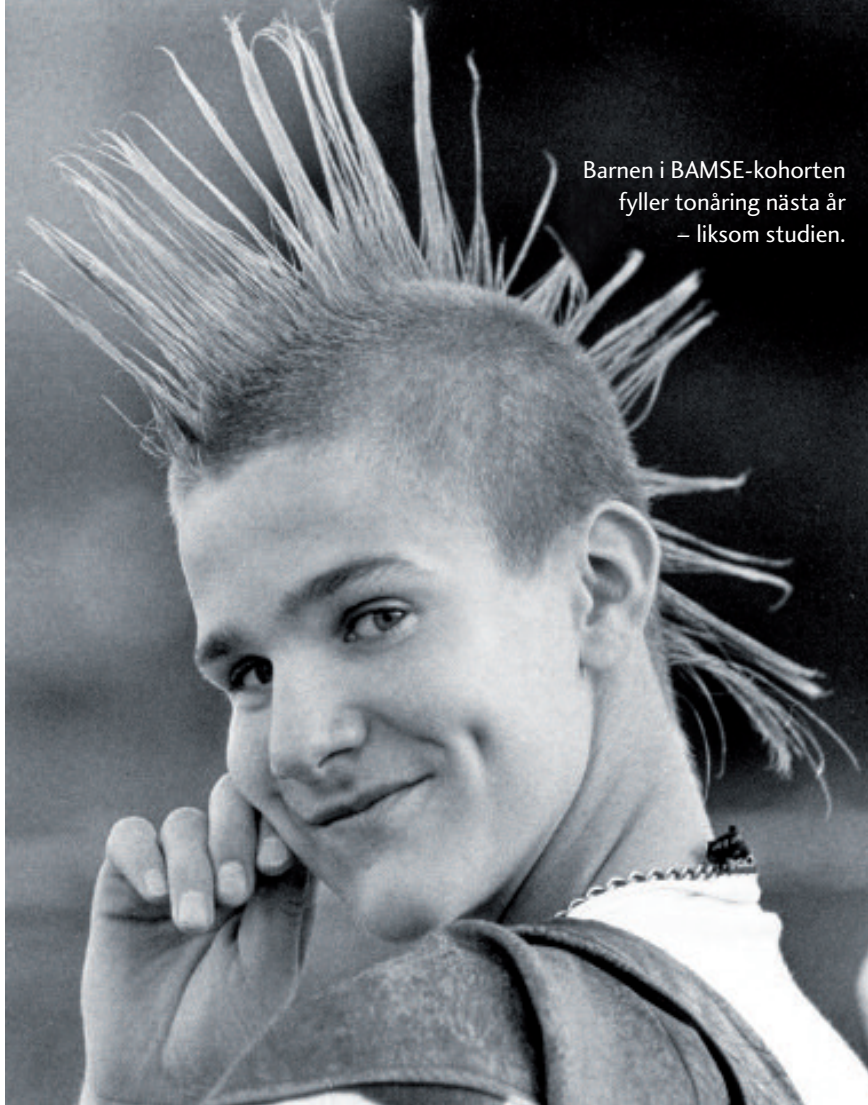


FOTO: GANIS T. DANISKOCC/PRESSENS BILD

pälsdjurs- och födoämnesallergi, frågor om livskvalitet. Barnen har undersökts vid 4 och 8 år. I samband med dessa undersökningar togs venblod och barnens lungfunktion testades. Blodet har analyserats med avseende på förekomst av IgE antikroppar samt med en fall-kontroll design analyserats vad gäller seropositivitet mot EBV, CMV och *C. pneumoniae*.

Vid 4 årsundersökningen blåste barnen PEF, vilket gick över förväntan. De allra flesta av barnen hade ju inte gjort det någonsin. Av cirka 3000 barn som kom för undersökning uteslöts PEF-resul-

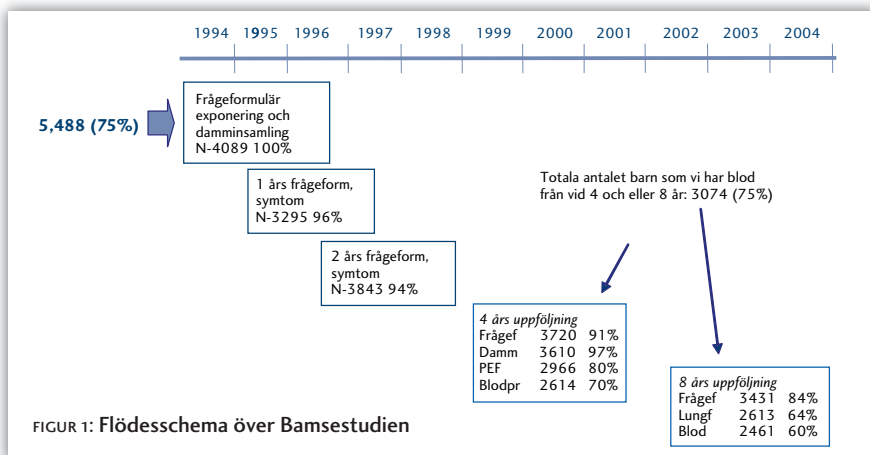
taten från 12 procent av barnen på grund av att PEF-värdena inte var reproducerbara eller att de helt enkelt vägrade att blåsa, vilket var fallet bland endast 17 barn. För sammanlagt 3000 barn har vi blod från ett eller två tillfällen. Cirka 1000 av dessa har extraherats för genetiska analyser och resterande 2000 kommer att analyseras under hösten 2006.

Lärdomar och viktiga fynd

Hur ska allergisjukdom definieras bland förskole- och skolbarn?

Hur definieras olika allergisjukdomar bland barn upp till 4 år? För att komma så rätt som möjligt har vi vänt oss till vänliga kollegor på såväl nationell som internationellt nivå. Frågeformulären är symptom-baserade och ett antal symtom i kombination har använts för definition av astma, eksem, allergisnuva och födoämnesöverkänslighet.

Vår definition på småbarnastma är strängare än den som används av svenska Barnallergisektionen: för astma under de två första levnadsåren krävdes att barnen förutom tre episoder av pipande eller väsande andning under de senaste 12 månaderna, även skulle ha tecken på luftvägs-





Att amma barnet helt upp till fyra månaders ålder halverar risken för kvarstående astma och eksem visar resultat från BAMSE-studien.

FOTO: INDEX STOCK/PRESSENS BILD

hyperreaktivitet i perioder då de var helt fria från förkylningar oavsett om hereditet för allergisjukdom föreligger eller inte.

Att karakterisera barnens symtombilder på allergisjukdom, det vill säga att fentypa barnen i olika grupper bland barnen med olika allergisjukdomar är viktigt vid sambandsanalyser, inte minst i samband med genetiska analyser. När detta görs tas bland annat hänsyn till sjukdomens persistens, svårighetsgrad, koppling till sensibilisering samt en rad andra faktorer. Inom ett Europeisk samarbetsprojekt (GA2LEN, WP 1.5 birth cohorts, se nedan), där även vår norska systemstudie ingår, arbetar en grupp epidemiologer och barnallergologer nu med att bland annat definiera olika typer av allergisjukdom i ett flertal europeiska födelsekohorter och i BAMSE använder vi oss av dessa så långt det är möjligt.

Hur ska bortfall hanteras och påverkar bortfallet slutsatser eller möjligheter att generalisera?

Analys av non-responders och exkluderade initialt: i BAMSE-undersökningen fick vi med 75 % av de barn som var möjliga att rekrytera. Utöver dessa var det drygt 1 000 barn som uteslöts då de inte uppfyllde inklusionskriterierna. De allra flesta av dessa barn skulle komma att flytta inom ett år. Vi planerade att göra hem-besök till alla barn som insjuknade i astma under de två första levnadsåren för att mäta luftfuktighet, ventilation etcetera. Därför kunde vi inte ha med dem som visste att de skulle komma att flytta inom ett år.

Om de som aktivt uteslöts eller som

inte svarade/inte ville vara med i undersökningen i mindre utsträckning skulle komma att ha ärftlighet skulle vi över-skatta förekomsten av allergisjukdom i BAMSE-kohorten. Om vissa riskexponeringar skulle vara under- respektive över-representerade bland dem som inte kom att ingå i studien, skulle vi över- respektive underskatta en viss faktors betydelse som orsak till allergisjukdom hos barnet. Vi gjorde därför en bortfallsanalys genom att skicka ut en mycket kort enkät (2 sidor) och fick svar från 85 % av dem som aktivt uteslöts och från 50 % av dem som inte ville vara med.

De som aktivt uteslöts skilde sig inte med avseende på allergisjukdom i familjen, tecken på obstruktiv sjukdom hos barnet, exponering för tobaksrök under graviditeten, och exponering för pälsdjur vid 2 månaders ålder. Bland dem som inte ville vara med förelåg ingen nämnvärd skillnad jämfört med dem som ingick i kohorten. Däremot uppgavs att dessa barn i större utsträckning hade varit utsatta för tobaksrök och att de i större utsträckning hade symptom på luftvägsobstruktivitet.

Slutsatserna av denna bortfallsanalys är att vi sannolikt inte skulle komma att över- eller underskatta förekomsten av allergisjukdomar bland barnen på grund av skillnader i ärftlighet. Däremot skulle vi sannolikt komma att underskatta antalet barn i motsvarande åldrar som får besvär av passiv tobaksrök.

Analys av drop-outs mellan 4–8 år: under en uppföljningstid på ett flertal kan man förvänta sig att det sker en anrikning av sjuka barn, genom att de friska försvin-

ner ut. Incitamentet för föräldrarna att fortsätta att vara med i studien försvinner helt enkelt. Olika bakgrundsfaktorer kan även skilja sig mellan de som först ingick i studien, men som av olika anledningar har försvunnit ut jämfört med dem som är med vid sista uppföljningen och till och med låter oss få ta ett blodprov på barnet. Allt detta påverkar riskberäkningar och generaliserbarhet. Glädjande nog verkar det som om det i BAMSE-kohorten varken föreligger en anrikning av allergisjuka barn upp till 4 års ålder jämfört med dem som har försvunnit ut under resans gång eller bland de barn vars föräldrar har gått med på att vi har fått blod från barnet jämfört med de barn som initialt ingick i studien, men som inte längre är med. Inte heller skiljer sig olika bakgrundsfaktorer mellan samtliga dessa grupper.

Det verkar således som om vi inte har några större problem med selektion med avseende på dem som fortfarande är med i studien jämfört med dem som försvunnit ut. Likaså bör andelen allergisjuka barn vara något så när lika jämfört med motsvarande åldersgrupp i befolkningen. Sammantaget gör detta att data från BAMSE-studien är generaliserbara.

Selektion avseende exponering beroende på föräldrars egen sjukdom samt confounding-problematik och justering för confounders

Selektion, confounding är exempel på systematiska fel i en undersökning och som medför att resultaten från kommer att bedömas som mindre *valida*.

Selektionsfel (selektion bias) kan förväntas vara vanliga vid studium av allergiska sjukdomar. Detta beror på ett flertal faktorer. Vanligheten av dessa sjukdomar i befolkningen är ett av de största problemen. Olika svårighetsgrad av sjukdomen föreligger, varför individen kan ha mycket till ingen sjukvårdskontakt alls för sina besvär. Detta gör att selektionsproblematik kan infinna sig vid studium av allergiska sjukdomar och olika riskfaktors betydelse för dessa sjukdomars uppkomst, om försökspersonerna har rekryterats från sjukvården då de helt enkelt inte är representativa för studiebasen – det vill säga befolkningen.

Ett annat selektionsproblem som kan uppstå, är om en individs utträde ur en studiepopulation, det vill säga att avstå att ingå i en studie eller att utgå efter en tid är relaterat till den studerade exponeringen och risken att insjukna. Rökning

inom familjen och förekomst av astma inom denna kan innebära att man inte är lika benägen att medverka i undersökningar (se ovan), alternativt att man underrapporterar (se nedan – recall bias).

I BAMSE-kohorten har vi identifierat selektionsproblem i samband med pälsdjursinnehav. Det har visat sig att familjer hos vilka pälsdjursallergi förekommer, och där alltså barnen bör ha en genetisk känslighet att lättare kunna utveckla pälsdjursallergi, i betydligt mindre omfattning har pälsdjur. Förekomsten av framför allt katt bland dessa familjer är synnerligen låg, varför vi inte kan studera eventuella orsakssamband bland dessa.

En *confounder* är en faktor som kan påverka risken att insjukna och som skiljer sig mellan exponerade och oexponerade individer, och som är annan än den som egentligen studeras. En *confounder* kan samvariera positivt eller negativt med den studerade exponeringen och således indikera ökad eller minskad risk att insjukna. Som exempel kan nämnas det fel i rapporterad sjuklighet som kan uppstå om pojkar (hos vilka astma/allergi är vanligare) rekryteras i större utsträckning till studien. I BAMSE-kohorten kontrollerar vi för denna typ av fel genom justering vid dataanalysen. Ett problem som kan uppstå är om vissa exponeringar har så pass uttalad samvariation att de inte går att skilja från varandra – de är nästan helt parallella. Exempel på sådan samvariation kan vara rökning under graviditeten och rökning under barnets första levnadsår eller mammas fiskkonsumtion under graviditeten och tidig introduktion och regelbunden konsumtion av fisk av barnet under dess första levnadsår. För att komma tillrätta med detta problem krävs ett annat angreppssätt, man måste stratifiera i analysen, det vill säga dela in de studerade barnen i undergrupper (beroende på hereditet eller en parallelexponering) för att se vad en viss miljöexponering har för betydelse. Om hälsoeffekter av passiv rökning under första levnadsåret studeras måste materialet stratifieras för rökexponering under graviditetsrökning. Vid uppdelning av materialet kan det i vissa grupper komma att ingå endast ett fåtal barn. Detta kan i värsta fall innebära att det för sådana grupper inte går att uttala sig med säkerhet om eventuella risksamband då antalet studerade barn helt enkelt är för litet.

I BAMSE-kohorten som består av cirka 4000 barn använder vi oss av flera model-

ler när vi undersöker *confounding*. Alla data som presenteras och från vilka vi drar slutsatser bygger på *confounding*-justerade eller stratifierade data. Det går dock inte att utesluta att viss rest-*confounding* kan kvarstå vid mätliga över- eller underrisker.

Interaktion mellan faktorer som påverkar risken att insjukna

För cirka 10–15 år sedan studerades enskilda faktorer betydelse för uppkomst av allergisjukdomar och utan att ta hänsyn till *confounding* eller interaktion. Min egen avhandling är ett exempel på detta. Skälet till att data analyserades på det viset var avsaknad av bra program eller för små material som inte tillät avancerade analyser.

Idag är läget annorlunda och vid epidemiologisk metodik och design av kohortundersökningar visar det sig att tusentals individer behövs för att kunna dela upp de studerade individerna i undergrupper och för att kunna studera interaktion mellan olika faktorer. En miljöfaktor som studeras enskilt kanske inte ger en riskökning i sig. Först i kombination med andra riskfaktorer, som kan vara genetisk känslighet och/eller ytterligare en miljöfaktor ses statistisk säkerställda riskökningar av betydelse. Sådan information är viktig, i synnerhet om information om allergiförebyggande åtgärder ska ges.

I BAMSE-kohorten har vi kunnat se interaktion mellan en rad faktorer. Exempel på interaktion i kohorten är att risken för astma ökar framförallt om barnet är en pojke under förutsättning att mamman har någon allergisjukdom. Effekten av kvävedioxid på astma upp till två års ålder är statistiskt säkerställd om samtidigt barnet utsätts för föräldrars tobaksrök – annars inte. Kortvarig amning i kombination med att barnet tidigt utsätts för tobaksrök ökar risken för astma mer än om barnet bara utsätts för en av dessa två faktorer.

Vad har publicerats och hur många arbetar med projektet?

Fram till och med augusti har knappt 40 vetenskapliga artiklar publicerats, eller blivit accepterade, där material är uteslutande från BAMSE-kohorten eller där material från BAMSE-studien ingår. Ett flertal artiklar är inskickade och cirka ett 15-tal är under bearbetning.

Nio forskarstuderande har sina doktors- (8) eller licentiatavhandlingar (1) på material från BAMSE-kohorten, sex doktorander håller på och fyra nya dok-

torander är på väg att rekryteras. Mer än 20 seniora forskare vid Karolinska Institutet är nu på olika sätt involverade i projektet som täcker områden från databashantering och statistik till pediatrik allergologi, dermatologi, immunologi, lungfysiologi, nutrition, infektion, genetik, livskvalitet samt hälsoeffekter av exponeringar i ute- och inomhusmiljön. För att kunna klara av detta arbete krävs ordentligt med markttjänst. Fem personer arbetar kontinuerligt från deltid till heltid med att hålla ihop kohorten, rätta upp och underhålla databasen, ordna med variabelbeskrivningar, bearbeta materialet, hålla ordning på alla blodprover, inklusive hur mycket serum och celler vi har kvar från varje individ, ordna forskarseminarier, uppdatera hemsidan etcetera. Samtliga dessa fem har varit med från starten och är ovärderliga för att kunna bibehålla en hög kvalitet på allt insamlat material med tillhörande dokumentation inte minst för eftervärlden – något som anslagsgivare inte förstår alla gånger.

Miljöfaktorer och allergisjukdom

Vi har undersökt tidiga omgivningsfaktorer betydelse för allergisjukdom vid 4 år samtidigt som vi på olika sätt har justerat för att föräldrar ändrar levnadsvanor och om de själva har allergisjukdom.

Yttre miljöfaktorer som orsak till allergisjukdom är ett kontroversiellt område. Att helt kunna förhindra uppkomst av allergisjukdomar genom att reducera eller öka exponeringen för vissa miljöfaktorer i det nyfödda barnets miljö är det väl ingen som riktigt tror är möjligt idag. Däremot är det helt klart att miljöfaktorer i kombination med en genetisk känslighet har en stor betydelse för att allergisjukdomar ska uppkomma. Finns inte den genetiska känsligheten är risken betydligt mindre att en miljöfaktor ska bidra till insjuknande i exempelvis astma. Felaktigheter om orsakssamband i allergistudier av barn, framförallt om hänsyn till selektionsproblematik inte har tagits, kan sannolikt förklara en del av tidigare motsägelsefulla resultat. Hänsyn måste tas till att barn med ärftlighet för allergisjukdom i allmänhet föds i en omgivning där riskfulla exponeringar många gånger saknas eller är kraftigt reducerade. Detta har framkommit i flera av de i Europa pågående barnkohortundersökningarna och lyftes fram nyligen som en av förklaringarna varför det förekommer motsägelsefulla resultat vad gäller *exponering för pälsdjur och risken* ▶

att insjukna i allergisjukdom (3). Om sådan hänsyn inte tas kan underrisker uppstå i stället för överrisker och tvärt om. Detta har framkommit med all tydlighet i BAMSE-kohorten, vilket nämns tidigare. Frågan är om denna exponering i relation till hälsoutfall är möjlig att studera idag på grund av föräldrars medvetenhet. Endast en randomiserad studie kan ge ett korrekt svar där familjer med och utan hereditet för ett visst pälsdjur erhåller just ett sådant djur i samband med att ett nytt barn föds i familjen.

Amning/bröstmjölksuppfödning

Amning/bröstmjölksuppfödning som skydd för utveckling av allergisjukdom är ett annat kontroversiellt område. En rad studier har visat på ingen effekt eller till och med överrisker för allergisjukdom vid amning. Dessa studier är dock behäftade med allvarliga metodiska fel:

1. Bröstmjölksuppfödning har delats in i ja eller nej. Om merparten av de i studien medverkande kvinnorna ammat mycket kort, vilket är vanligt i vissa länder, är exponerad dos helt enkelt inte tillräcklig för att eventuella hälsoeffekter ska kunna studeras.
2. Ett flertal av studierna har varit retrospektiva i sin karaktär, det vill säga information om amningstidens längd har insamlats efter det att barnet insjuknat. Att barn får bröstmjolk är bra för alla barn, varför amningstidens längd lätt kan överskattas vid retrospektiv förfrågan.
3. Även i prospektiva studier har inte hänsyn tagits till «reversed causation» eller med ett annat namn «disease related effect modification of exposure», det vill säga om hereditet föreligger eller om barnet insjuknar tidigt i exempelvis eksem fortsätter mamman att amma längre vilket kan leda till att överrisker ses för amning och insjuknande i exempelvis astma. Endast två undersökningar med sammanlagt tre publikationer har tagit hänsyn till alla dessa tre faktorer. Förutom BAMSE har även en australisk grupp en ny publikation (4). Samtliga dessa visar på uttalade skyddseffekter av amning.

Det som dessa studier inte visar är att det är just bröstmjölken som ger upphov till skyddseffekten och inte just amningen i sig som för det lilla barnet innebär så mycket mer än bara bröstmjolk. Dessutom kan mamman som ammar längre ha en annan och mer skyddande livsstil.

Tidig kontakt med pälsdjur ökar inte risken för allergisjukdom bland dem som inte har allergi i familjen. Bland dem med hereditet är det för få som har djur för att det ska gå att dra några slutsatser.



FOTO: ANDREA BOHNER/INDEX STOCK/PRESSENS BILD

I BAMSE-kohorten har vi sett att kortvarig amning är associerat till rökning och pälsdjursinnehav. Säkert finns också andra faktorer. Sammanfattningsvis vill jag ändå påstå att det är bra för alla barn att ammas och att amning verkar minska risken för astma och/eller eksem upp till 4 år oavsett inslag av allergisk sensibilisering. Effekten är långt ifrån marginell, varför «restconfounding» inte kan anses vara den enda förklaringen, även om en sådan kan bidra.

Tidigt intag av fisk

Tidigt intag av fisk har i tidigare australiska undersökningar visat kunna minska risken för allergisjukdom. Feta fiskar har framförts som betydelsefulla i detta sammanhang på grund av rika mängder av den nyttiga omega-3-oljan. Randomiserade och blindade undersökningar med tillförsel av ren omega-3 har dock visat sig ha ringa effekt och det diskuteras om det är något annat i fisken förutom omega-3 som behövs för att skyddseffekter ska kunna ses. Ett annat problem med att studera tidigt fiskintag och utveckling av allergisjukdom är att de med hereditet eller tidig debut av

allergisjukdom får en senare introduktion av fisk. Just detta fenomen kunde observeras i BAMSE. Men efter att vi tagit hänsyn till detta kvarstod en uttalad skyddseffekt för eksem, rinit och sensibilisering, men inte astma. Precis som med längre amning kan tidigt och regelbundet intag av fisk vara en livsstil som går parallellt med andra «skyddande» exponeringar. Vi har försökt ta hänsyn till detta genom att stratifiera för alla de faktorer som påverkar dels exponeringen för fisk, men även de studerade utfallen.

D-vitamin och astma

I en rad artiklar under de senaste åren har det framförts data som indikerat att D-vitamin under barnåren skulle kunna öka risken för allergisjukdom. I den första prospektiva undersökningen har vi dock kunnat visa att om vitamin A och D ges i oljelösning verkar det inte vara någon ökad risk jämfört med om vitaminerna ges i vattenlösning. Förklaringarna kan dels bero på att upptaget om vitaminerna är i oljelösning sker långsammare och utan en mätbar topp av vitaminerna i blodbanan, vilket kan vara fallet om vitaminerna ges i en vattenlösning. En annan

förklaring skulle kunna vara att oljelösningen i mitten på 90-talet var baserad på jordnötssolja som är rik på just omega-3, men om verkligen den lilla mängd olja som tillförs dagligen skulle kunna skydda mot allergiutveckling och på så sätt balansera den negativa effekten av tillfört D-vitamin är ytterst osäkert.

Framtidsplaner – nya forskningsområden

Inom BAMSE-projektet arbetar vi nu efter ett flertal forskningslinjer:

- Naturalförloppet för allergisjukdomar till och med 8 år
- Specifika IgE-nivåers betydelse för att insjukna, fortsätta att vara allergisjuk eller gå i remission
- Lungfunktion och astma mellan 4 och 8 år med hänsyn taget till könskillnader
- Luftföroreningar från trafik och utveckling av astma och allergisjukdom vid 4 och 8 år
- Kvarstår effekten vid 4 år av tidiga riskexponeringar i miljön även vid 8 år?
- Vad har barnets kost för betydelse som skydd mot utveckling av allergisjukdom, men även som skydd mot svår sjukdom?
- Vad har socio-ekonomi för betydelse för insjuknande, kvarstående sjukdom, men även svår sjukdom samt remission bland 8-åriga barn?
- Samband mellan IgA-brist, luftvägsinfektioner och allergisjukdom
- Genetik och allergisjukdom – samverkan mellan arv och miljö samt gens betydelse som kan öka respektive minska risken för allergiutveckling

Framtida uppföljningar

Någon ny uppföljning kommer inte att göras förrän barnen kommit upp i tonåren, sannolikt när de är cirka 14–15 år. Vi kommer då att vilja utvidga undersökningen att inte bara omfatta allergisjukdomar. Det kommer att bli en utmaning då vi med föräldrarnas tillåtelse vill få kontakt med ungdomarna själva. Sannolikt kommer vi vid det tillfället ha en webbaserad enkät. Hur vi ska göra för att få med så många som möjligt och att få så många som möjligt att komma på undersökning har vi ännu inte funderat ut. Om någon har ett bra förslag så tas sådana tacksamt emot. Det finns i nuläget inget slutdatum för BAMSE. Så länge som studien hittar finansierare kommer den att rulla på. Per idag har studien finansierats genom att medel har sökts och erhållits från bland

annat EU, Stockholms läns landsting, Bygghälsorådet, Naturvårdsverket, Vårdalstiftelsen, Astma- och Allergiförbundets forskningsfond, Konsul TH Bergghs stiftelse, Hesselmanska stiftelsen samt Stiftelsen Frimurare Barnhuset i Stockholm.

Samarbeten

BAMSE-projektet ska ses som ett multi-institutionellt projekt som även kan liknas vid ett konsortium. Vi har under en rad av år samlat in material som är unikt på flera sätt. Allt insamlat material, och material som kommer att insamlas i framtiden, kommer att lagras på ett sådant sätt att det även senare är forskningsbart. För forskare vid Karolinska Institutet är BAMSE-projektet idag öppet för forskning, så länge finansiering kan ordnas och om forskningen ryms i de etiska tillstånd vi har. Annars får ansvarig forskare söka tillstånd på nytt. Vi är förstas mycket måna om de biologiska material vi samlat in, varför vi av och till måste göra delikata överväganden och prioriteringar. Som ett led i samarbetet inom Karolinska Institutet ingår BAMSE som ett av flera projekt inom det av Vårdalstiftelsen delfinansierade Centrum för Allergiforskning och framförallt inom forskningsprogrammet Arv och Miljö.

Vi är öppna för samarbete även internationellt, vilket redan pågår mellan liknade födelsekohorter i framför allt Norge (Oslo), Danmark (Odense), Tyskland (Berlin, München) och Holland (Utrecht). Tanken är att på sikt skapa en gemensam databas mellan dessa kohorter, men även andra för att kunna belysa frågor där de enskilda studierna helt enkelt är för små. Samarbetet drivs inom ramen för GA²LEN som är ett europeiskt «network of excellence». GA²LEN står för Global Asthma and Allergy European Network.

Summering

Betydelsefulla resultat av BAMSE-studien kan i korthet sammanfattas enligt följande:

- Genetiska mekanismer kan förklara varför pojkar drabbas mer av allergisjukdomar än flickor (Melén E, Clin Exp Allergy 2004).
- Helamning upp till 4 månader halverar i stort sett risken för såväl kvarstående astma och eksem samt för multipel allergisjukdom, det vill säga två allergisjukdomar eller fler samtidigt, men minskar inte risken för allergisk sensibilisering (Kull I, JACI, 2004, JACI, 2005).
- Fisk under första levnadsåret minskar risken för allergisjukdom och tenderar

att minska risken för fiskallergi (Kull I, Allergy 2006).

- Rökning under graviditeten, även om mamman inte rökt senare, utgör en betydande riskfaktor för astmabesvär under de första levnadsåren (Lannerö E, Resp Res 2006). Motsvarande 4-årsdata bearbetas för närvarande. Drygt 500 barn upp till 4 år drabbas årligen av småbarnsastma till följd av föräldrarnas rökning.
- Tidig exponering för pälsdjur ökar inte risken för allergisjukdom bland dem utan hereditet.
- Bland dem med hereditet går det inte att uttala sig då dessa familjer i stor utsträckning undviker att ha djur (Almqvist C, JACI 2003, Almqvist C, Clin exp Allergy 2003).
- Att växa upp i en fukt- eller mögel-drabbad bostad under de första levnadsåren ökar risken för småbarnsastma. I Sverige kan beräknas att mer än tusen barn under 4 år årligen drabbas av småbarnsastma till följd av uppväxt i en sådan miljö.
- Till skillnad från vad som ansågs tidigare, det vill säga att allergisjukdomar drabbade framför allt barn till högt utbildade, så är det nu barn till lågutbildade som drabbas. Förklaringen kan vara förändringar i levnadsvanor som inträffar vid olika tidpunkter inom olika familjer med olika social status.
- Barnets men även familjens livskvalitet påverkas av om barnet har en pälsdjurs- eller en födoämnesallergi.
- Jordnötssolja i AD-droppar ökar inte risken för jordnötssallergi (Kull I, JACI accepterad 2006).
- AD-droppar om den ges i olja (jordnötssolja) ökar inte risken för allergisjukdom (Kull I, JACI accepterad 2006).

Referenser:

1. Formgren H. Omfattningen av allergi och annan överkänslighet. Folkhälsoinstitutet 1998:1, Stockholm.
2. Wickman M, Kull I, Pershagen G, Nordvall SL. The BAMSE Project: presentation of a prospective longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:11–13.
3. von Mutius E, Schmid S. The PASTURE project: EU support for the improvement of knowledge about risk factors and preventive factors for atopy in Europe. *Allergy* 2006; 61: 407–13.
4. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Abramson MJ, Hosking CS, Hill DJ, et al. 2006. Atopic disease and breast-feeding—cause or consequence? *J Allergy Clin Immunol* 117:682–7 ●