

Barneastma og kols

SAMMENDRAG

Barn med astma får oftere kronisk obstruktiv lungesykdom i voksen alder, viser tall fra en stor europeisk lungehelseundersøkelse publisert i Thorax i 2010. Nærmere analyse av dette materialet, presentert på det europeiske lunge-møtet ERS i Barcelona i 2010, viser over 20 ganger økt kols-risiko for dem med astma i barneårene. Felles gener og risikofaktorer er én mulig forklaring. Gener som påvirker lungenes vekst og utvikling *in utero* og tidlig barndom, i spill med skadelige miljøfaktorer, kan tenkes å føre til både astma i barneårene og kols i voksen alder. Tobakksrøyking påvirker for eksempel lungeutvikling tidlig i livet og er knyttet til økt risiko for begge sykdommer. Fosterliv og spedbarnsalder er trolig en viktig periode for forebygging. En annen mulig forklaring er at barneastma kan tenkes å utvikle seg til kols. Det vil være av den største betydning å kartlegge om astmabehandling og miljøforhold påvirker en slik utvikling. Heldigvis er det likevel slik at de fleste barn med astma ikke får kols.

TORIL MØRKVE¹, MARIANNE AANERUD², SVEIN MAGNE SKULSTAD³, CECILIE SVANES⁴,
Haukeland universitetssykehus, Bergen

Det heter at barn med astma ofte «vokser av seg» sin astma. Dette stemmer erfaringsmessig og er vist i flere studier – selv om et raskere lungefunksjonsfall er vist for denne gruppen (1, 2). Men det er ikke lett å skaffe seg en erfaring om disse barna senere i livet får kols; en leges yrkeskarriere er ikke lang nok til å følge barn til deres alderdom og få studier går over så lang tid. Men Laennec, som oppfant stetoskopet, hadde observert «the complaint (tilsvarende kols) often exists from childhood and does not seem to abridge the duration of life» (*R Laennec 1819 «Traité du diagnostic de maladies des poumons et du coeur»*). I vår tid har problemstillingen barneastma og kols vært lite diskutert, før den ble satt på dagsorden av et arbeid publisert i 2010 (3) som viste en sterk sammenheng mellom disse to.

Astma i barneårene og kols i ung voksen alder

Nyere tall fra en større europeisk befolkningsundersøkelse, European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), viser at barneastma, sammen med andre faktorer tidlig i livet, er signifikant assosiert med både voksen lungefunksjon, fall i lungefunksjon og forekomst av kols i voksen alder. Sammenhengen mellom tidliglivsfaktorene og kols var like sterke som sammenhengen mellom kols og aktiv røyking (3). Studien omfatter intervju og spirometriske målinger av forsert ekspiratorisk volum i ett sekund (FEV1) og forsert vital kapa-

sitet (FVC) i en multikulturell befolkning på 13359 deltagere i ECRHS I og 7738 deltagere i oppfølgingsstudien ECRHS II ni år seinere. Aldersspennet i befolkningsundersøkelsen var 20 til 56 år, og analysen er basert på data fra 29 europeiske sentre. Det bemerkes at dette gjelder kols hos relativt unge, rundt 50-årene.

Studien har identifisert genetiske og miljømessige determinanter etablert tidlig i livet på bakgrunn av deres sammenheng med FEV1, og ut fra dette definert et sett uheldige faktorer som var knyttet til lavere lungefunksjon i voksen alder hos både menn og kvinner. De aktuelle faktorer var astma med debut før ti års alder, astma hos foreldre, mors røyking og alvorlig luftveisinfeksjon før fem års alder. Disse risikofaktorene er hyppig forekommende i befolkningen; i studiepopulasjonen hadde 40% av deltagerne en eller flere av disse faktorene; 32% hadde én faktor, 7,4% to faktorer og 1,2% tre eller flere slike faktorer. Et økende antall risikofaktorer var negativt korrelert med FEV1 med store utslag (FIGUR 1, fra Svanes et al Thorax 2010). Studien viser videre at personer med disse tidliglivsfaktorene også hadde signifikant større fall i FEV1 i løpet av oppfølgingsperioden, altså et akseptert tap av lungefunksjon. Barneastma var den enkeltfaktoren med sterkest tilknytning til fall i FEV1 ($p=0,013$), og forekomst av to eller flere faktorer var assosiert med et større tap i lungefunksjon ($p=0,009$). Det mest sentrale funnet i studien er imidlertid sammenhengen mellom

1 Bergen Respiratory Research Group, Institutt for indremedisin. Universitetet i Bergen

2 Lungeavdelingen, Haukeland universitetssykehus

3 Fosterfysiologisk forskningsgruppe, Kvinneklinikken, Haukeland universitetssykehus

4 Yrkesmedisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus og Bergen Respiratory Research Group, Institutt for indremedisin. Universitetet i Bergen

KONTAKTADRESSE:

Cecilie Svanes

Yrkesmedisinsk avdeling

Haukeland universitetssykehus

5021 Bergen

cecilie.svanes@helse-bergen.no



Analysér av sammenhengen mellom barneastma og kols i en studiepopulasjon der man skulle se på om røyking hadde sterkere virkning på kols hos dem med astma som barn, viste at deltakere med astma i barndommen hadde 20 ganger økt risiko for kols, uavhengig av røyking. FOTO: STÅLE ANDERSEN/NAAF

faktorer tidlig i livet og risiko for kols. Barneastma var assosiert med kols med odds ratio på henholdsvis 10,48 (CI; 6,10-18,03, $p < 0,001$) og 3,74 (CI; 1,55-9,02, $p = 0,003$) for menn og kvinner. Økende antall tidliglivsfaktorer var forbundet med økende risiko for kols for både menn og kvinner, og assosiasjonen mellom disse faktorene og kols var vel så sterk som sammenhengen mellom aktiv røyking og kols. Forfatterne konkluderer med at kols starter tidlig i livet, og at muligheter for forbygging starter *in utero*. Det bemerkes at mors røyking er en av de undersøkte faktorene, slik at det er all grunn til å beholde fokus på røyking.

Nærmere analyse av sammenhengen mellom barneastma og kols i samme studiepopulasjon, og med det formål å vurdere om røyking hadde sterkere virkning på kols hos dem med barneastma, viste at deltagere med astma i barndommen hadde 20 ganger økt risiko for kols (OR; 20,9, CI; 12,6-34,8, $p < 0,001$),

uavhengig av røyking (4). En studie fra New Zealand fant at barneastma var forbundet med 5 ganger overrisiko for kols, tilsvarende risikøkning ved 62 pakkeår sigarettøyking i samme materiale (5).

Disse studiene konkluderer med at barneastma og kols er sterkt forbundet, og at kols i ung voksen alder nærmest er sjelden hos dem som ikke har hatt astma som barn. Videre konkluderes med at faktorer i tidlige leveår spiller en vedvarende rolle for lungehelse og utvikling av obstruktiv lunge sykdom (3, 4, 5). Funnene bidrar til å forklare den store variasjonen i lungekapasitet blant ikke-røykere, den store variasjonen i kols forekomst hos røykere, og det faktum at en fjerdedel av kolstilfeller ikke kan relateres til røyking (3, 6, 7).

Barneastma og kols – samme sykdom?

Hva kan være årsakene til den sterke sammenhengen mellom barneastma

og kols? Det har vært hevdet at astma og kols tilhører samme sykdomsenhet, med felles genetisk bakgrunn og miljøpåvirkning, der det kliniske bilde avgjøres av tidspunkt for eksponering og type miljøeksponering. D Mannino skriver i et forord (6) til Svanes et al Thorax 2010 (3) om hvordan astma og kols har multiple og til dels de samme fenotyper (6). «The Dutch hypothesis», fremmet ved Orie og medarbeidere i 1960-årene i Nederland, lanserte sykdomsbegrepet «kronisk uspesifikk lungesykdom», karakterisert ved luftveisobstruksjon, der både arv og miljø spilte en rolle for sykdomsutviklingen. Femti år senere foreslo D Postma et al (8) en modell for forståelse av forholdet mellom astma og kols som følger:

«...we put forward, based on the data available, that genes that affect lung development *in utero* and lung growth in early childhood, in interaction with detrimental environmental stimuli like smoking and air pollution, are contributing to asthma in childhood and the ultimate development of





Barneastma og kols har felles risikofaktorer i fosterliv og spedbarnsalder som kan påvirke lungeutviklingen. Både astma og kols forekommer hyppigere hos personer eksponert for mors røyking i svangerskap eller postnatalet.

COPD. Additional genes and environmental factors then may drive specific immunologic mechanisms underlying asthma, and others may contribute to the ultimate development of specific subtypes of COPD....» (8).

Postma foreslår altså at gener som påvirker lungenes vekst og utvikling *in utero* og tidlig barndom i samspill med skadelige miljøstimuli kan tenkes å føre til både astma i barneårene og kols i voksen alder.

Lav lungefunksjon predikerer både barneastma og kols

Det er vel kjent at lav lungefunksjon er en risikofaktor for kols. Den senere tid er det også kommet studier som viser at lav lungefunksjon er en prediktor for astma, både i barneårene og i voksen alder. Håland G et al publiserte i 2006 i *New England Journal of Medicine* en artikkel som viste dette basert på analyser av Miljø- og barneastmastudien i Oslo (9). Ved analyse av tidevolum hos nyfødte spedbarn og oppfølging ved ti års alder fant man at barn med lungefunksjon under medianverdi hadde større risiko for utvikling av astma ved ti års alder sammenliknet med spedbarn med tidevolum over medianverdi (24,3% versus 16,2%,

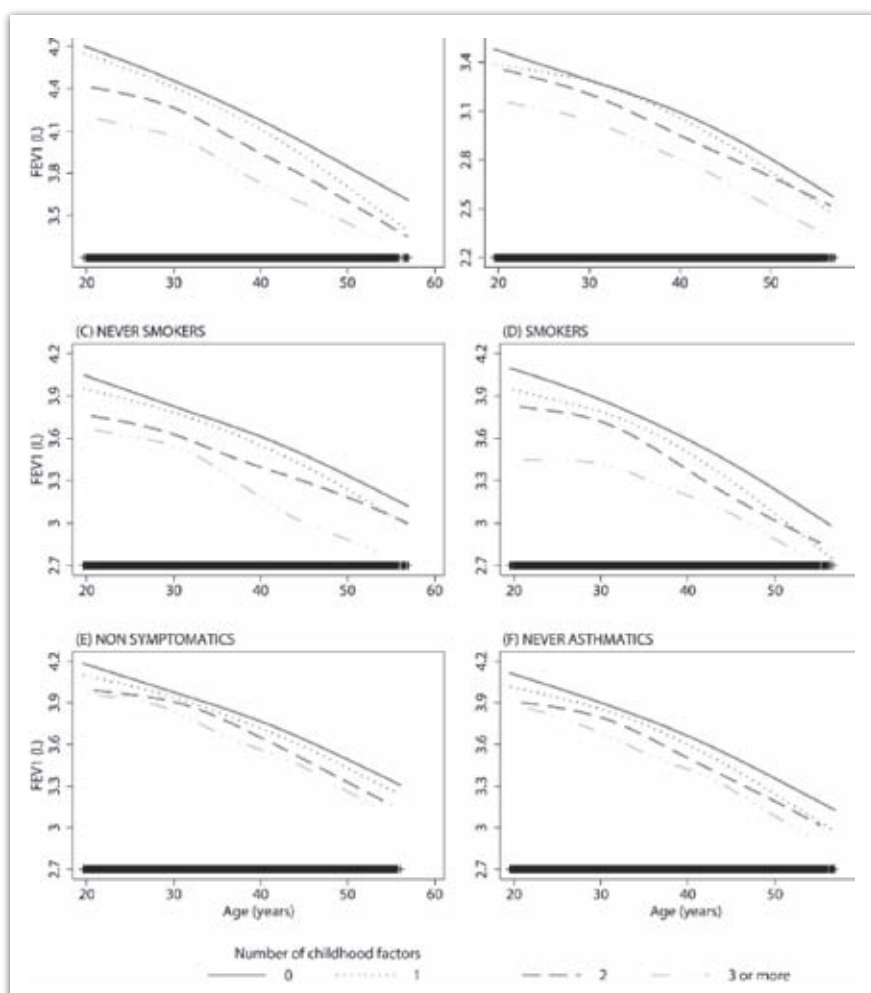
$p = 0,01$) (8). En analyse av Tucson barnekohorten viste at maksimal ekspiratorisk luftstrøm ved funksjonell residualkapasitet (V_{maxFRC}) målt ved to måneders alder kunne korreleres til lungefunksjon i skolealder, og at spedbarn under lavest kvartil for V_{maxFRC} også hadde lavest gjennomsnittlig FEV1/FVC ratio ved både 11, 16 og 22 år (10). Martinez FD viser i en review-artikkel til at de strukturelle og funksjonelle endringer forenlig med astma i hovedsak skjer i barnets første tre leveår, og at barn med astma har lavere FEV1/FVC ratio ved sju og ti års alder, uten ytterligere fall opp til 42 år (7). Anto et al (11) viste at også hos voksne er redusert lungefunksjon en prediktor for utvikling av ny astma over de neste ti år; FEV1 < 100% av predikert verdi hadde signifikant sammen-

heng med astmaforekomst i voksen alder (OR 1,87; CI:1,34-2,62) når alle med astmadebut tidligere var ekskludert fra analysen (11).

Astma og kols – felles utviklingsmessige forhold?

Nordmannen Anders Forsdahl arbeidet i Sør Varanger som allmennpraktiker i 1960–70 årene da han observerte sammenheng mellom dårlige leveforhold tidlig i livet og økt hjerte-kardødelighet. Han publiserte sine funn, og skrev i 1977.

«Sammenhengen mellom leveforhold i ungdommen og senere dødelighet av hjerte- og karsykdom er så utpreget at det er berettiget å anta at dårlige leveforhold tidlig i livet etterfulgt av overflod, er en potensiell risikofaktor».



FIGUR 1 Forsert ekspiratorisk volum i ett sekund (FEV1) etter alder i henhold til antall tidliglivsfaktorer hos (A) menn og (B) kvinner (justert for røyking og høyde), hos (C) ikke-røykere og (D) nåværende røykere (justert for kjønn og høyde), og hos (E) personer uten luftveissymptomer og (F) personer som aldri hadde hatt astma (barneastma ekskludert fra tidliglivsfaktorer) (justert for røyking, kjønn og høyde). Kurvene er utformet etter generaliserte additive modeller, basert på FEV1-målinger fra både ECRHS I og ECRHS II for aldersgruppen 26–44 år, kun ECRHS I-målinger for aldersgruppen 20–26 år, og kun ECRHS II-målinger for aldersgruppen 45–56 år (3).

David Barker fra Southampton er den enkeltperson som har bidratt mest til hypotesen om at påvirkning i fosterlivet «programmerer» organutviklingen med innflytelse for helse og sykdom resten av livet, og hypotesen kalles «Barker-hypotesen». Han publiserte i 1991 en artikkel som viste at dødelighet av kols var forbundet med lav fødselsvekt, og foreslo at intrauterin påvirkning kunne tenkes å hemme fosterutvikling og vekst av lungevev og luftveier (12). Sammenheng mellom lav fødselsvekt og barneastma ble deretter dokumentert, og Svanes et al viste i 1998 sammenheng mellom fødselsvekt og astma i voksen alder (13).

Siden er dette forskningsfeltet videreutviklet betydelig, ikke minst med utspring i D Barkers gruppe fra Southampton, og vises gjerne til under betegnelsen DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease). Man har i dag økende forståelse for forsterlivsutvikling, effekter av miljøpåvirkninger og sammenheng med senere sykdom. Det er vel dokumentert at faktorer som påvirker intrauterin vekst og utvikling også påvirker lungeutviklingen, ved stress har ikke lungene første prioritet i motsetning til for eksempel sentralnervesystemet. Intrauterin vekstretardasjon er en indikator på redusert føtal ernæring eller oksygenering og kan skyldes maternelle, føtale eller placentære forhold. Placentainsuffisiens, røyking i svangerskapet, prematuritet og intrauterine og postnatale infeksjoner er de best beskrevne risikofaktorer. Placentainsuffisiens kan være et resultat av for eksempel vaskulær sykdom hos mor, rusmisbruk hos mor, placentapatologi eller hypoksi. Eksperimentelle studier viser bla. hvordan vekstretardasjon in utero kan være forbundet med tykkere alveolære septa, færre alveoler per respirasjonsenhet og reduserte føtale pustebevegelser (14). Avhengig av utviklingsfase for negativ påvirkning, kan mangel på ernæring eller oksygen gi ulike konsekvenser for lungevekst og -utvikling, og man kan tenke seg at samme faktor kan bidra til astma eller kolsutvikling avhengig av tidspunkt eller intensitet av eksponering.

Der finnes en omfattende litteratur

om hvordan komponenter fra tobakksrøyking påvirker intrauterin og postnatal lungeutvikling i dyremodeller (14). Hos mennesker er mors røyking i svangerskapet forbundet med dårligere lungehelse postnatalt (15), i barndom (16) og i voksen alder (17, 18). Eksperimentelle studier tyder på at effekten på fosteret hovedsakelig skyldes komponenter fra tobakksrøyking som passerer over placenta. Nikotin kan oppkonsentreres i føtalt vev og synes å være mediator for en rekke av de uheldige effektene på fosteret. (Det er altså kontraindisert for den gravide mor å bruke nikotinholdige produkter for å slutte å røyke.) Føtal hypoksemi grunnet karbonmonoksydets sterke binding til hemoglobin kan også spille en rolle. Røyking under svangerskapet reduserer føtale pustebevegelser, som spiller en rolle for lungeekspansjon og utvikling, og eksperimentelle modeller viser en rekke ulike effekter på lungeutvikling avhengig av tidspunkt for eksponering (14).

Det er overveiende sannsynlig at vekstretardasjon og uheldig miljøpåvirkning *in utero* og i tidlig postnatal fase er medvirkende årsaksfaktorer både for barneastma og for kols, og kan forklare noe av sammenhengen mellom disse – hvor stor del vet vi ikke.

Kan astma utvikle seg til kols?

Er en annen forklaring på sammenhengen mellom barneastma og kols at barneastma kan utvikle seg videre til å bli kols med årene? Og i så fall, hvilken rolle spiller miljøforhold og ikke minst behandling av astma for eventuelt en slik utvikling? Vi vet at barneastma er forbundet med lavere oppnådd maksimal lungefunksjon og akselerert fall i lungefunksjon hos astmatikere (1, 2); slik vil barneastma kunne utvikle seg til kols. Om dette skyldes felles tidligfaktorer eller at astmasykdommen i seg selv fører til akselerert fall i lungefunksjon, er uklart.

Med lavere lungefunksjon i utgangspunktet har man mindre reserve slik at akselerert lungefunksjonsfall grunnet uheldig miljøpåvirkning vil ha større helsemessige konsekvenser. Men er barneastma forbundet med økt følsomhet for uheldig miljøeksponering? Aanerud



Det er mange holdepunkter for at forebygging av både astma og kols må starte i mors liv. FOTO: LENNART NILSSON/SCANPIX

et al (4) undersøker om røyking hos personer med rapportert astmadebut før ti års alder er forbundet med større overhyppighet av kols. Uventet nok, finner man ikke dette i preliminnære analyser. Fra yrkesmedisinen kjenner man til at ved yrkesastma kan vedvarende eksponering for de substanser man reagerer på, bidra til at obstruktive forandringer blir permanente som ved kols. Det har vært vanskelig å vise like overbevisende utvikling for andre allergier, men det virker biologisk plausibelt at gjentatt eksponering for stoffer som klinisk forverrer barneastma, kunne øke risikoen for kolsutvikling. Med tanke på muligheter for fokuserte forebyggende tiltak, er det behov for å vite om personer med et uheldig utgangspunkt (barneastma, alvorlige luftveisinfeksjoner de første leveår etc) lettere får kols ved uheldige miljøeksponeringer.

Kan behandling av barneastma påvirke en eventuell utvikling mot kols? Dette vil være svært vanskelig å gi et sikkert svar på, da randomisering til behandling over mange år og deretter oppfølging over mer enn 50 år for et tilstrekkelig antall personer, er praktisk talt umulig. Men dette er et kritisk spørsmål som man må forsøke å besvare – ved hjelp av mindre ideelle studieoppsett og forståelse av sykdomsmekanismer. Den relative betydning av hver av de ovenfor foreslåtte mekanismer bør også kartlegges; der for eksempel felles utviklingsmessige faktorer og miljøpåvirkning tidlig i livet er av stor betydning, er det lite sannsynlighet at dette kan reverseres ved behandling.



Konklusjon og perspektiv

De som har astma som barn har større risiko for å få kols i eldre alder. Det kan være flere grunner til dette. Gener som påvirker lungenes vekst og utvikling *in utero* og tidlig barndom, i samspill med skadelige miljøfaktorer, kan tenkes å føre til både astma i barneårene og kols i voksen alder. Barneastma og kols har noen felles risikofaktorer i fosterliv og spedbarnsalderen, som kan tenkes å påvirke lungeutviklingen med permanente konsekvenser for lungehelse. For eksempel er begge lidelser hyppigere hos personer eksponert for mors røyking i svangerskap eller postnatalt. Videre kan man spekulere på om barneastma kan utvikle seg til kols, og om en slik utvikling kan påvirkes av astmabehandling eller av miljøeksponering. Man kan tenke seg at vedvarende eksponering som gir gjentatte forverringer av astma, er uheldig med tanke på langtidsprognose, og at god behandling kunne tenkes å forebygge kolsutvikling, men dette er svært vanskelig å undersøke.

Det er helt klart behov for videre forskning vedrørende barneastma og kols. Store randomiserte studier er praktisk talt umulig å gjennomføre over et slikt tidsperspektiv, slik at man må bygge forståelsen på ulike typer mindre perfekte studieformer og kunnskap om patofysiologi. Økende kunnskap om hvordan forhold i fosterlivet påvirker lungeutvikling er svært interessant og vil bringe ny forståelse i løpet av de nærmeste årene. De neste årene vil vi også få økt innsikt i om tidligere generasjoners livsstil påvirker astma og kolsrisiko gjennom arvelige epigenetiske forandringer i hvilke gener som uttrykkes. Det er gode holdepunkter for at forebygging av både astma og kols må starte i mors liv, og man kan trygt anbefale vordende foreldre å leve sunt i forhold til kosthold og fysisk aktivitet, og unngå røyking. Barneastma bør behandles optimalt for at barnet har det bra, men vi vet ikke ennå om dette vil påvirke kolsrisiko noen tiår senere. I mellomtiden kan vi trøste oss med at det kun er en lite andel av de med barneastma som faktisk får kols.

REFERANSER

1. Marossy AE, Strachan DP, Rudnicka AR, et al. Childhood chest illness and the rate of decline of adult lung function between ages 35 and 45 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 355–9.
2. Sears MR, Greene JM, Willian AR, et al. A longitudinal population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414–22
3. Svanes C, Sunyer J, Plana E, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010; 65: 14–20
4. Voll-Aanerud M, Carsin AE, Dharmage S et al. Do childhood factors and asthma modify the impact of smoking on COPD? https://www.ersnetsecure.org/public/prg_congres.entree?ww_i_congres=108
5. Shirtcliffe P, Marsh S, Travers J et al. Childhood asthma and GOLD-defined COPD. *Int Med J*; accepted article; doi:10.1111/j.1445-5994.2010.02238.x
6. Mannino DM. COPD as a disease of children: hype or hope for better understanding? *Thorax* 2010; 65: 1–2
7. Martinez FD. The Origins of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Early Life *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 272–7
8. Postma DS, Kerkhof M, Boezen HM, et al. Asthma and COPD: Common Genes, Common Environments? *Am J Respir Crit Care Med* 2011; Feb 4.
9. Håland G, Lødrup Carlsen KC, Sandvik L, et al. Reduced Lung Function at Birth and the Risk of Asthma at 10 Years of Age. *N Engl J Med* 2006; 355: 1682–9
10. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL et al. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007 Sep 1; 370 (9589): 717–9
11. Anto JM, Sunyer J, Basagana X et al. Risk factors of new-onset asthma in adults: a population-based international cohort study. *Allergy* 2010; 65: 1021–30
12. Barker DJP, Godfrey KM, Fall C et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671–5
13. Svanes C, Omenaas E, Heuch JM et al. Birth characteristics and asthma symptoms in young adults: results from a population-based cohort study in Norway. *Eur Respir J* 1998; 12: 1366–70
14. Maritz GS et al. Early developmental origins of impaired lung structure and function. *Early Hum Dev.* 2005.
15. Lødrup Carlsen KC, Jaakkola JJK, Nafstad P, et al. In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. *Eur Respir J* 1997; 10: 1774–9.
16. Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998; 53:204–12.
17. Skorge TD, Eagan TM, Eide GE, et al. The adult incidence of asthma and respiratory symptoms by passive smoking in uterus or in childhood. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Jul 1; 172(1): 61–6
18. Svanes C, Omenaas E, Jarvis D et al. Parental smoking in childhood and adult obstructive lung disease: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2004; 59; 295–302.

