

SAMMENDRAG:

Den norske Miljø- og barneastma-studien er en prospektiv fødselskohort-studie etablert i 1992–1995. Studien omfatter 3754 barn i Oslo. Barna ble rekruttert fra fødsel og fulgt fram til to års alder. Formålet var å undersøke og kartlegge forhold i miljøet som medvirkende årsak til utvikling av astma hos disponerte individer.

En egen delkohort, *lungefunksjonskohorten* ble etablert ved Ullevål sykehus der 803 av de 3754 barna fikk målt lungefunksjon rett etter fødselen.

I 2001 startet etterundersøkelsen av barna som deltok i MBA-studien, MBA-studien del 2. Vel 1000 av de barna som deltok i den opprinnelige MBA-kohorten ble etterundersøkt ved ti års alder. Etterundersøkelsen skal se nærmere på definerte miljøfaktorer som hos disponerte individer kan føre til utvikling av astma i barnealder.

MBA-studien demonstrerte i 2005 Nordens høyeste forekomst av astma hos barn frem til de var ti år. Hver femte tiåring hadde hatt astma innen ti år, mens 11,1 % av alle barna hadde pågående astma ved ti år.

Nylig publiserte resultater viser videre at redusert lungefunksjon ved fødsel er en signifikant risikofaktor for astma innen ti år og for aktiv astma ved ti års alder.

MBA-studien inngår i et stort forskningsnettverk av fødselskohortstudier etablert i regi av Ga²len. Samarbeidet skal søke å avdekke risikofaktorer for allergisk sykdom, spesielt i forhold til dyrehold og andre miljøfaktorer.

Karin C. Lødrup Larsen

seksjonsoverlege dr. med, 1. amanuensis, Barnemedisinsk avdeling, Kvinne-barn divisjonen, Ullevål universitetssykehus, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

Kai-Håkon Carlsen, professor dr. med Voksentoppen BKL, Rikshospitalet, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

KONTAKTADRESSE:

Karin C. Lødrup Calrsen
Barnemedisinsk avdeling
Kvinne-barn divisjonen
0407 Ullevål universitetssykehus
kclo@uus.no

Miljø og barneastma-studien i Oslo

«Environment and Childhood Asthma study (ECA)»

KARIN C. LØDRUP CARLSEN, KAI-HÅKON CARLSEN, *Ullevål universitetssykehus, Universitetet i Oslo*

Miljø og Barneastma-studien (MBA-studien) er tidligere beskrevet i *Allergi i Praksis* (1). Denne artikkelen vil kort beskrive studiens design, men deretter fokusere på resultater og muligheter som studien gir for å svare på problemstillinger.

Ettersom astma skyldes en kombinasjon av arv og miljø, var det vesentlig at MBA-studien ble planlagt slik at begge disse aspektene, samt mulige interaksjoner mellom arv og miljø, kunne studeres. Studien ble planlagt i 1991 mens det fortsatt var stor usikkerhet om betydningen av utendørs luftforurensning, og da kanskje spesielt nitrogenoksider (NO_x), for astma og allergiutvikling. Studien skulle derfor bidra til kartlegging av både uteluft, luft i boliger (i vid forstand), kjente (arvelighet osv) og ukjente risikofaktorer. I tillegg ble det planlagt å måle lungefunksjon på flest mulig (friske) barn så fort som mulig etter fødsel for å vite noe om barnas konstitusjon. Således ble det i MBA-studien målt lungefunksjon ved fødsel hos vel 800 barn, noe som gjør det mulig å kart-

legge konstitusjonelle forhold helt fra fødsel, også hos lavrisiko individer.

FORMÅL (FIGUR 1)

Studien ble således planlagt med formålet å avdekke årsaker til astmautvikling, i lys av observert økning sett gjennom de siste dekadene.

Selv om studien er designet for å avdekke risiko for og årsaker til astma, har formålene til en viss grad endret karakter fra første del av studien, til oppfølgingsdelen (MBA-2). De initiale formål i MBA-studien (1992–95) inkluderte miljøaspekter, men omhandlet også mer generelle folkehelseaspekter, som bruk av helse-tjenester hos barn. I etterundersøkelsen (MBA-2) er individets disposisjon kommet inn, i hovedsak basert på genetiske og tidlige konstitusjonelle faktorer som kan påvirke astma- og allergiutfall (fig. 2).

HOVEDUTFALLSVARIABLER («OUTCOME») (FIGUR 2)

Ved to år: Det er verdt å merke seg at selv om problemstillingen dreide seg om tidlig astma, så var vår hovedutfallsvariabel gjentatte episoder med bronkial

FIGUR 1. Formål med MBA-studien

MB95

1. Undersøke og måle eller beregne innendørs og utendørs forurensning som er potensielle risikofaktorer hos barn for å utvikle astma
2. Klargjøre de ulike luftforurensningsfaktorene som en risikofaktor for at barn utvikler astma eller bronkial obstruksjon
3. Undersøke om lungefunksjon ved fødsel kan forutsi astma hos barn
4. Undersøke morbiditet og bruk av helsetjenester i en populasjon av 4000 0-2 år gamle barn i Oslo

MBA-2

Definere **miljøfaktorer** som hos **disponerte** individer kan føre til utvikling av **astma** i barnealder.



Den store Miljø og barneastma-studien i Oslo har demonstrert Nordens høyeste astmaforekomst. Hver femte tiåring hadde hatt astma innen ti år, mens 11.1 % av alle barna hadde pågående astma ved ti år. Studien skal undersøke forhold i miljøet som medvirkende årsak til utvikling av astma hos både disponerte og ikke-disponerte individer. FOTO: BJØRN RØRSLETT/NN/SAMFOTO

obstruksjon, altså uten å forsøke å definere astma.

Ved ti år var hovedutfallsvariablene astma, allergisk sensitivisering, og allergisk rhinitt.

Studiens design

Inklusjon i hele kohorten

MBA er en prospektiv fødselskohortstudie med et «nested case-kontroll»-design. Av alle barn som oppfylte inklusjonskriteriene i Oslo, ble hele 75 % (n=3754) med i studien (2). Barna ble rekruttert gjennom 15 måneder ved fødeavdelingene ved Aker sykehus

(i ett år fra 1.3.92) og Ullevål sykehus (1.1–31.12 1992), og studien varte i to år fra fødselsdatoen for hvert barn. Barn ble inkludert ved fødsel, før mor og barn reiste fra de respektive barselavdelinger.

Inklusjonskriterier var hovedsakelig at det ikke var umiddelbare planer om å flytte ut av Oslo, adekvat språkforståelse hos foreldre for å gjennomføre studien, fødselsvekt minimum 2000 g, ikke behov for ekstra oksygen eller assistert ventilasjon ved seks timers alder, og ikke annen alvorlig sykdom som kunne påvirke respirasjonen. Det var derfor en underrepresen-

sentasjon av barn med foreldre av utenlandsk opprinnelse som ikke behersket tilstrekkelig norsk til å kunne besvare detaljerte spørreskjema. De medisinske inklusjonskriteriene sikret at vi skulle ha barn som i utgangspunktet var luftveisfriske ved fødsel.

Lungefunksjonskohorten

En egen delkohort (*lungefunksjonskohorten*) ble etablert ved Ullevål sykehus, Barselavdeling 2, der 803 av de 3754 barna fikk målt lungefunksjon rett etter fødselen. Disse barna ble kun selektert ved at mødrene hadde sin barselperiode ved denne avdelingen, og at de ikke hadde hatt alvorlige komplikasjoner omkring fødselen.

Nested case-kontroll-studien

Case-kontroll-studien: Alle barn som innen to-årsdagen hadde hatt recidiverende bronkial obstruksjon (rBO) (*se figur 2*) ble definert som case (n=306). En diagnosegruppe av erfarne barneleger vurderte hver case for godkjenning. Minst en episode BO måtte være skriftlig verifisert av lege. Det barnet som var født nærmest i tid, som ikke hadde en sykehistorie mistenkelig på BO, ble valgt ut som kontroll. Disse barn utgjorde *case-kontrollkohorten*. ▶

FIGUR 2. Utfall i MBA-studien

| | Utfall | Definisjon |
|-------|--|--|
| MBA-1 | Recidiverende bronkial obstruksjon (rBO) | minimum 2 episoder BO og minst 1 doktorverifisert, eller min. 4 uker kontinuerlig BO |
| | Atopisk eksem | Oppgitt atopisk eksem, verifisert av doktor |
| MBA-2 | Astma | Minst 2 av 3 kriterier oppfylt: <ul style="list-style-type: none"> • Tungpust/piping/hvesing • Bruk av astmamedisiner* • Doktorsdiagnose astma |
| | Pågående astma | Oppfylt astmakriterier +minst 1 av følgende: <ul style="list-style-type: none"> • Tungpust/piping/hvesing siste 12 mnd. • Antiastmatisk medisin* siste 12 mnd • Positive tredemølletest for anstrengelsesutløst astma |
| | Allergisk sensitivisering | Minimum 1 positiv prikktest til vanlige allergener (allergenvable minst 3 mm større enn negativ kontroll) og/eller s-IgE >0.69kU/l og/eller positiv Phadiatop (allergenpaneltest) |
| | Bronkial hyperreaktivitet | Positiv EIA test (tredemølletest, standard protokoll) fall i FEV1 ≥ 15% Positiv metakolin provokasjonstest (PD20 ≤ 8mmol) |
| | "Wheeze" | Positiv respons på spørsmålet «har barnet noen gang hatt tungpust/piping og/eller hvesing i brystet?» |
| | Allergisk rhinitt | |

Etterundersøkelse MBA-2

I 2001 startet etterundersøkelsen av barna som deltok i MBA-studien. Da det var umulig å grundig karakterisere hele kohorten ved ti års alder, valgte vi å innkalle alle barn som hadde vært undersøkt med lungefunksjon ved fødsel (populasjonen som blir benyttet til å finne forekomsttall på allergisk sykdom osv) samt alle barn som hadde vært undersøkt i case-kontroll-populasjonen (figur 3). Totalt ble 1215 barn forsøkt kontaktet, og 1019 (84%) deltok i MBA-2-etterundersøkelsen. Etthundreogfemti barn fra lungefunksjonskohorten var også undersøkt i case-kontroll-studien, og dermed barn som vi hadde svært mye informasjon om gjennom de to første år. Det ble satt inn mye ressurser for få disse barna med i etterundersøkelsen, og 91 % av barna deltok.

For å få ytterligere detaljkunnskap om livsstil og miljøfokus, ble omtrent 150 av barna med pågående astma og 150 tilfeldig utvalgte av barna uten astma invitert til ytterligere undersøkelser i AstmaLiv og BoBra (se under), og disse undersøkelsene ferdigstilles høsten 2006.

UNDERSØKELSER 0–2 ÅR:

Hoveddesign av studien 1992–1995 er vist i figur 4.

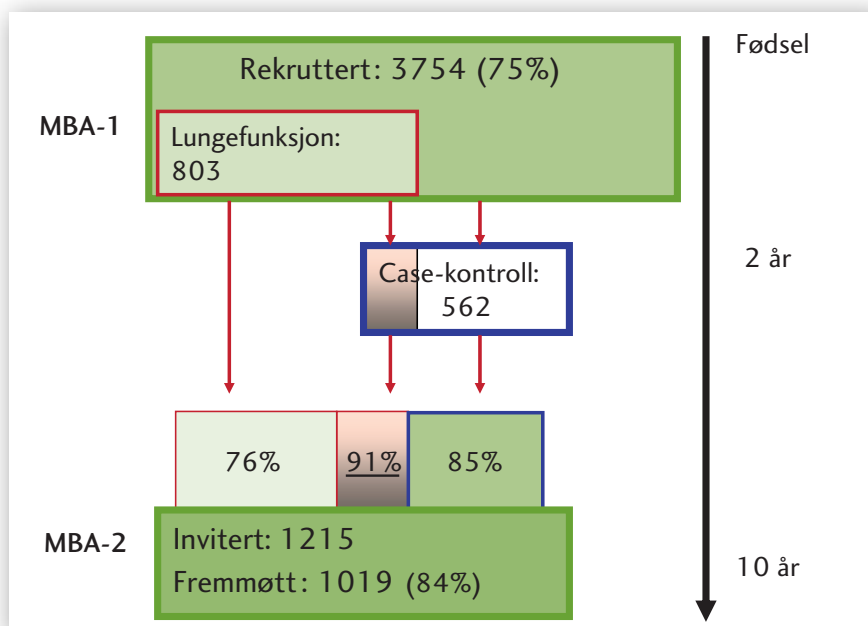
Undersøkelser av case og deres kontroller ble foretatt ved Allergologisk poliklinikk, Barneavdelingen, Ullevål sykehus så snart som mulig ved oppfylte case-kriterier (inklusionsundersøkelsen), samt ved to års alder (to-årsundersøkelsen). Ved inklusionsundersøkelsen ble det gjennomført et strukturert intervju (miljø, kosthold, vaksiner, utvikling, respiratorisk, allergologisk og dermatologisk sykehistorie, andre sykdommer), klinisk undersøkelse, lungefunksjonsundersøkelse (tideflow-volum (TFV)-kurver, reversibilitets-test til salbutamol) og blodprøver til allergi- og inflammasjonsmarkører. De samme undersøkelser ble gjentatt ved to års alder, men da med tillegg av prikktest for inhalasjons- og matvareallergi.

I tillegg ble det gjort grundige undersøkelser av hjemmene i case-kontrollkohorten ((1)).

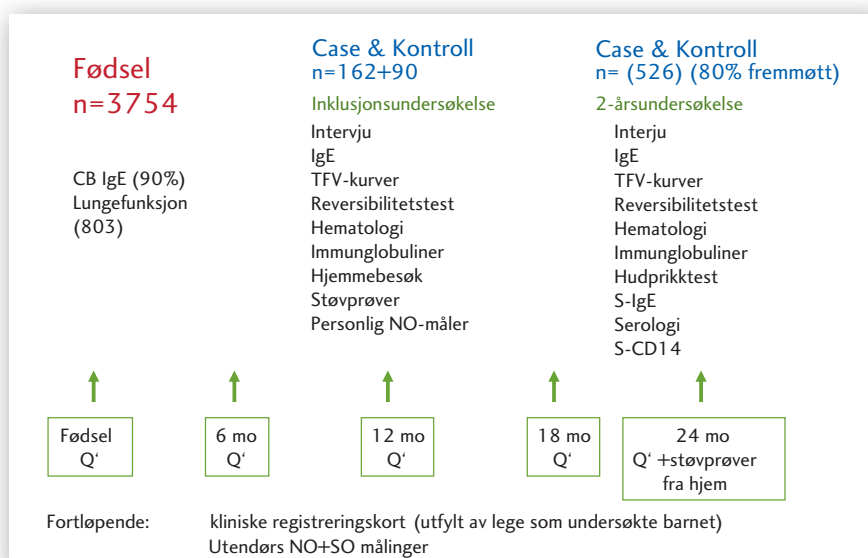
UNDERSØKELSER I MBA-2

(ETTERUNDERSØKELSE) (FIGUR 5)

MBA-2-undersøkelsene inkluderer grundig klinisk karakteristikk, og mulighet for detaljert «fenotyping» (karakterisering av

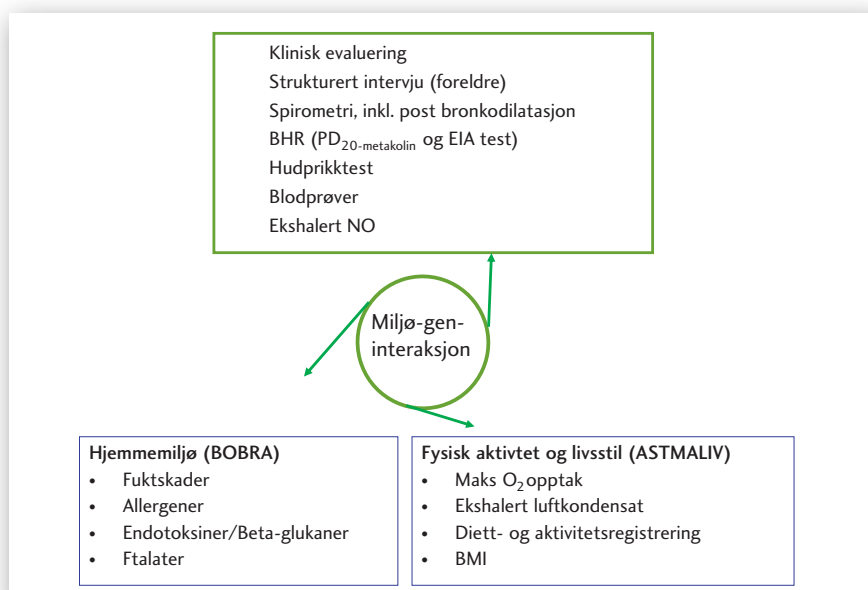


FIGUR 3. Design MBA-1



FIGUR 4. Populasjon undersøkt i MBA-2-studien

FIGUR 5. Undersøkelser i MBA-2 studien



ulike allergiske, astmatiske eller friske uttrykksformer).

Intervjuskjemaet inkluderer oversatte og validerte, sentrale spørsmål vedrørende astma og rhinitt utarbeidet gjennom the International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC) (3). For 1019 barn ble undersøkelsene i hovedboksen planlagt gjennomført (4, 5).

En gruppe barn med pågående astma og tilsvarende antall barn uten astma ble spurt om de ville delta i «AstmaLiv og BoBra». Disse undersøkelsene hos ca. 200 barn avsluttes høsten 2006. Formålet med disse undersøkelsene er å innhente detaljert informasjon om livsstilsfaktorer og innelima, noe som ikke vil være mulig i hele oppfølgingskohorten på over 1000 barn.

MBA-studien er av praktiske årsaker delt inn i en rekke delstudier, som alle belyser ulike forskningsaspekter av astma og allergi hos barn. Figur 6 skisserer de ulike prosjektene som pågår, men nye forskningsretninger utvikles stadig.

Funn i MBA-studien:

En rekke funn er tidligere publisert fra studien, og disse var oppsummert i Allergi i Praksis i 2001 (1). Under presenteres nyere funn fra studien, med en kort diskusjon av tolkninger og mulig betydning av funnene.

Forekomst av astma og allergi hos tiåringer i Oslo

MBA-studien demonstrerte i 2005 Nordens høyeste forekomst av astma hos barn frem til de var ti år (4). Hver femte

tiåring hadde hatt astma innen ti år, mens 11.1 % av alle barna hadde pågående astma ved ti år. 30 % av barna (flestep gutter) hadde hatt «wheezing» (tungpust/piping/hvesing i brystet) innen de var ti år, mens 16.8 % av alle barn hadde fått diagnosen astma av sin lege (figur 7, se side 12)). Allergisk sensitivisering ble funnet hos 29.3 % av alle barn, men var hyppigst hos barn med pågående (56.1 %) sammenlignet med tidligere astma (26.8 %) og barn uten astma (26 %) ($p < 0.001$) (fig 8, se side 12).

Resultatene ble basert på «lungefunksjonskohorten» fordi barna i denne kohorten var representative for alle de (3754) inkluderte barna i studien, med unntak at ingen var forløst med keisersnitt. Dette gjør at det er rimelig å anta at funnene er generaliserbare for barn i Oslo som var friske ved fødselen (med unntak av barn med annen etnisk bakgrunn).

Funnene har senere vært diskutert, med spørsmål om de er representative for øvrige deler av Norge eller Skandinavia. En total populasjonsstudie fra Sverige fant en astmaforekomst på 15.1 % hos tiåringer (6), mens Thomson fant tilsvarende vel 11 % pågående astma hos barn 7–17 år (7), noe som representerte en klar økning av astma (spesielt ikke-atopisk) fra 1986–2001. Også i Norge er det rapportert tall som er verdt å merke seg. Tollefesen et al fant en astmaforekomst i Ung-Hunt studien i 1995–07 hos ungdom fra 13–16 % på 8 %, mens de samtidig rapporterte «current wheeze» på hele 20 % (gutter)

og 29 % (piker). Fra Nord-Norge ble det nylig rapportert at rundt 14 % av barna svarte positivt på spørsmålet om tungpust/piping/hvesing i brystet, mens i overkant av 10 % av barna rapporterte at de hadde astma (8). Imidlertid fant de at opp mot 30 % av barna rapporterte allergisk rhinitt. Dette støtter forekomsten av allergisk sensitivisering funnet i MBA-studien, ettersom allergisk rhinitt er blant det hyppigste kliniske symptomet assosiert med allergi i denne alderen.

Selv om tallene følgerlig spriker noe, er det grunn til å tro at forekomsttallene i Oslo ikke avviker sterkt fra landet for øvrig. Kun en landsomfattende studie utført på samme tid vil kunne avklare dette.

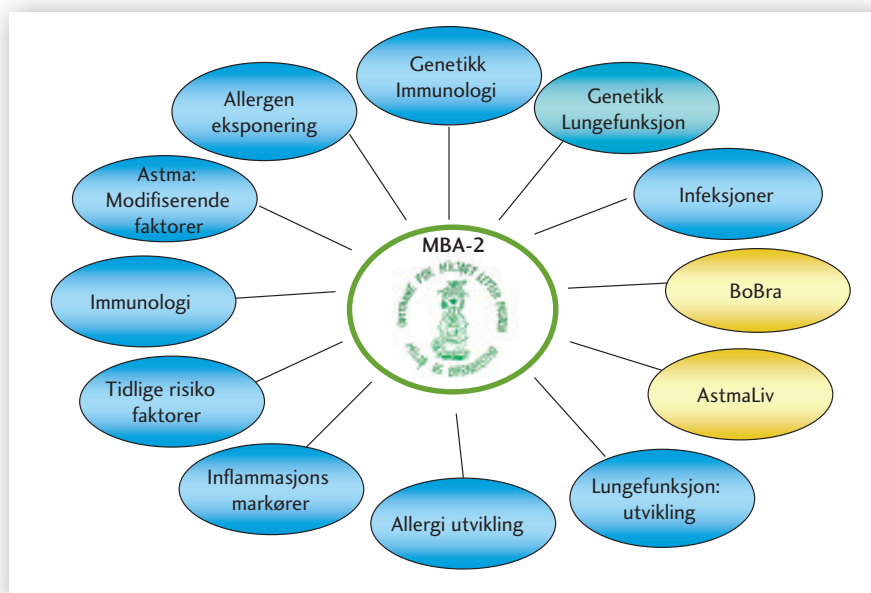
Lungefunksjon tidlig og senere astma

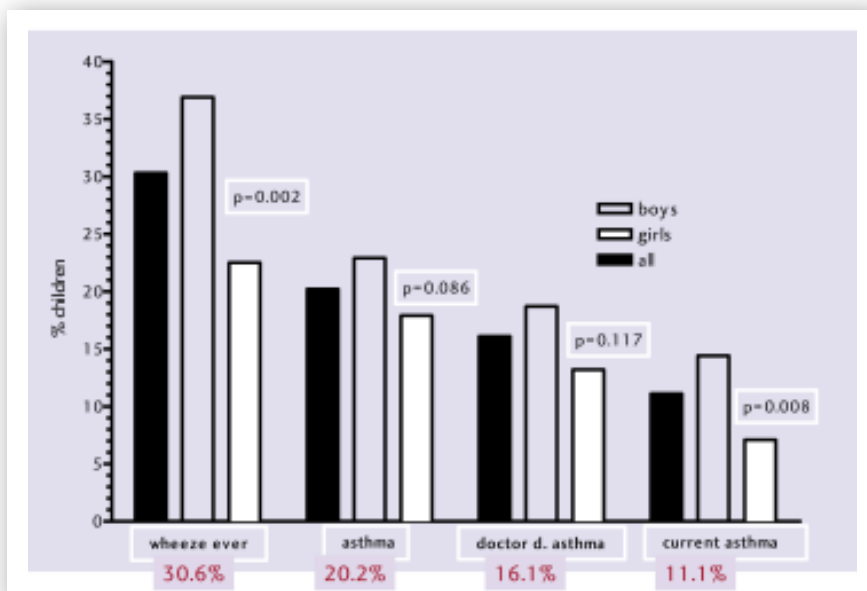
Det er tidligere vist at redusert lungefunksjon ved starten av livet øker risikoen for obstruktiv lungesykdom de første par leveår (9–11), og røyking under svangerskapet er assosiert med redusert lungefunksjon ved fødsel (12–14) og astma, spesielt de første leveår (15).

Noe av det unike med MBA-studien er lungefunksjonsmålinger hos nyfødte og små barn i såpass stort omfang. Dette har ført til nye, spennende funn som kunne besvare et av de tidligste forskningsspørsmål som ble stilt; *kan lungefunksjon ved fødsel forutsi astma hos barn?* (fig 1). Samtidig er det viktig å undersøke om eventuelle sammenhenger mellom tidlig lungefunksjon og senere astma kunne forklares av fosterlivsryking.

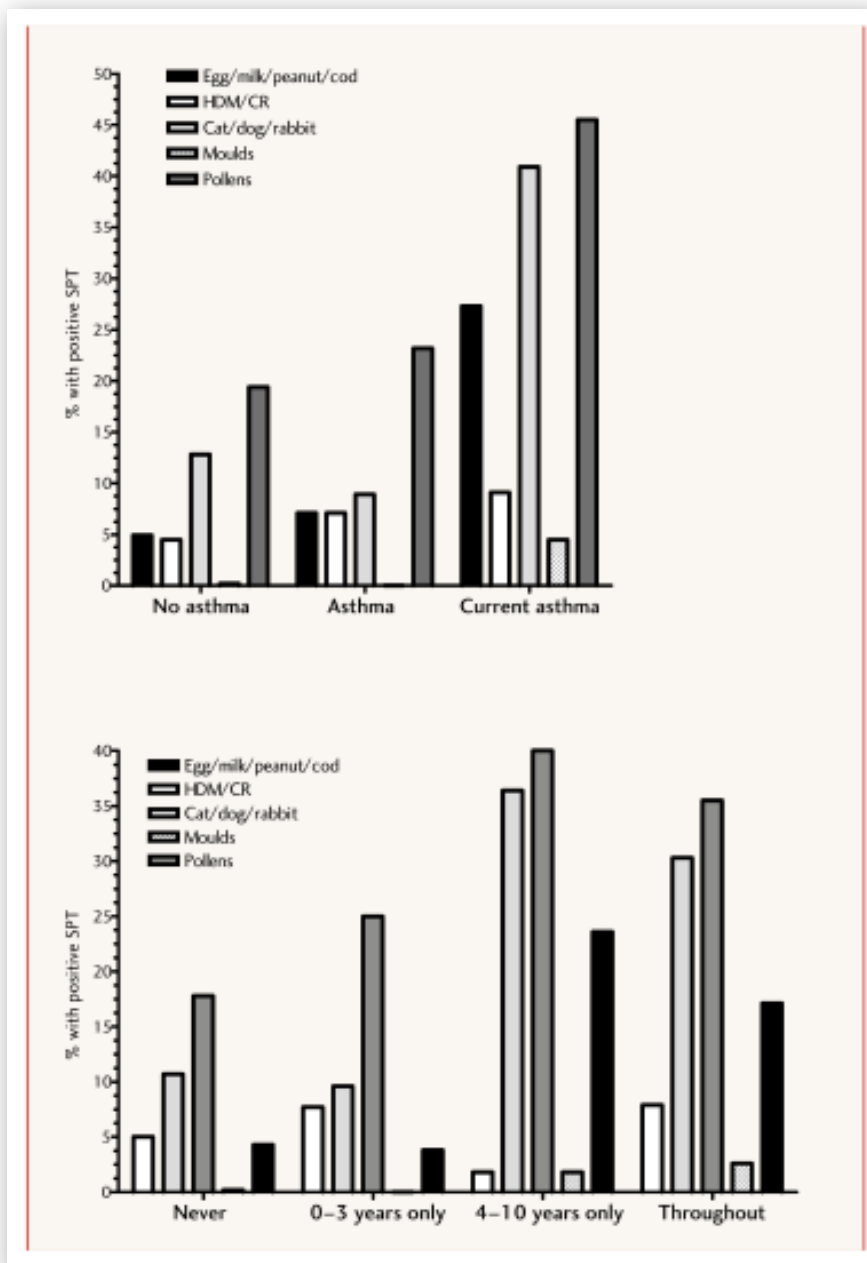
Hos de 616/803 barna med lungefunksjon ved fødsel som ble etterundersøkt ved ti år fant vi hyppigere astma (i løpet av de første ti år) og pågående astma ved ti år hos barn med redusert lungefunksjon ved fødsel (5). To metoder ble benyttet for lungefunksjonsmålinger ved gjennomsnittlig 2.7 dagers alder; tide-flow-volum (TFV)-kurver ($n=802$) og passiv respirasjonsmekanikk (compliance av respirasjonssystemet (Crs) og motstand av respirasjonssystemet (Rrs)) ($n=664$). Fremmøteprosenten ved tiårsundersøkelsen var 77 %, og astmahistorie kunne defineres hos 614 /616 barn. Redusert lungefunksjon ble definert ved TFV-målingene som t_{PTEF}/t_E (tid til tidal toppstrøms-hastighet/total ekspirasjonstid) $<$ median eller $t_{PTEF}/t_E < 0.20$, og for Crs $<$ median (basert på hele lungefunksjonskohorten). De 33 barna som hadde $t_{PTEF}/t_E < 0.2$ samt Crs $<$ median ble vurdert å være ▶

FIGUR 6. Fokusområder og delstudier i MBA-2-studien





FIGUR 7. Forekomst av astma, og «wheezing» hos tiåringer i Oslo



en spesielt utsatt gruppe. Av disse barna hadde 45.5 % hatt astma innen ti år, mens 28.1 % hadde pågående astma, sammenlignet med hhv 19.1 %, ($p < 0.001$) og 10.0 %, ($p = 0.002$) hos de resterende barna. Figur 9 (se side 14) viser sammenhengen mellom redusert lungefunksjon ved fødsel ut fra ulike kategorikriterier og astma, pågående astma, alvorlig bronkial hyperreaktivitet, bruk av inhalasjonssteroider og den spirometriske verdien FEV50 ved ti år (5). Resultatene var robuste og var korrigert for røyking og familær astma.

Resultatene tyder på at for noen av barna har et unormalt pustemønster startet allerede ved fødselen. Det er rimelig å anta at de underliggende prosesser ved astma allerede er i gang i fosterlivet for disse barna som er født med redusert lungefunksjon og senere astma. Det har i mange år vært spekulert på om barn med «transient wheezing» (tidlig innsettende, men remitterende bronkial obstruksjon) kunne forklares av trange luftveier, særlig basert på studier fra Tusvón (16) og Perth (9). Våre funn kan tyde på at sammenhengen er mer kompleks. Etersom det var lite samsvar mellom t_{PTEF}/t_E ved fødsel og FEV1 ved ti års alder er det lite trolig at «trange luftveier» alene er forklaring på deres astma og reduserte lungefunksjon. Vi vet fra tidligere studier at t_{PTEF}/t_E er et sammensatt lungefunksjonsmål som reflekterer luftveienes størrelse, mekaniske forhold i lunge/thorax samt respirasjonskontroll (17).

Våre funn som viser en sammenheng mellom et objektivt mål ved fødsel og klinisk sykdom ved ti år, inklusive alvorlig bronkial reaktivitet, peker mot en mer sammensatt og kompleks underliggende mekanisme som er startet allerede ved fødselstidspunktet. Funnet støtter hypotesen om at intrauterine faktorer er av vesentlig betydning for astma hos en del barn, mens man kan spekulere på om ekstrauterint miljø er mer vesentlig for den gruppen barn som er født med normal lungefunksjon. Denne hypotesen vil forfølges i de videre analyser av MBA-studien.

Immunologiske markører, løselig CD-14 og astmarisikofaktorer
Funnet at fosterlivsryking påvirker utviklingen av lungenes vekst/funksjon sannsynliggjør at også andre organer på-

FIGUR 8. Forekomst av allergisk sensitivisering hos tiåringer i Oslo

Miljø og barneastma-studien har gjennomført lungefunksjonsmålinger hos vel 800 nyfødte barn. Resultater viser at redusert lungefunksjon ved fødsel er en risikofaktor for senere utvikling av astma. FOTO: BJØRN RØRSLETT/NN/SAMFOTO



virkes av tobakksrøyk (redusert fødselsvekt og lengde er velkjent, og ble også demonstrert i MBA (18)). Dette er tidligere undersøkt i MBA-studien der det ble funnet økt serum eosinofilt cationisk protein (serum ECP) hos barn eksponert for tobakksprodukter de to første leveår, inklusive i fosterlivet (19). Dette kan tyde på en påvirkning av immunologiske responser, støttet av tidligere studier som har vist økt serum Immunglobulin E (IgE) hos røykere (20).

I MBA-studien har vi fokusert mye på CD14 som er involvert i presentasjonen av endotoksin til antigenpresenterende celler. I Southampton er det tidligere vist at lave nivåer av løselig CD14 (sCD14) i brystmelk økte risikoen for eksem og/eller allergi ved to års alder (21). Imidlertid har ulike studier vist til dels motstridene assosiasjoner mellom astma/allergi og sCD14, reseptoren til CD14- og CD14-genotyper. Dette er forsøkt forklart som et eksempel på miljø-gen-interaksjoner (22), mens vi i MBA-studien undersøkte om det kunne være også andre forklaringer på de motstridende funn.

Ettersom sCD14 er assosiert med immunsystemets håndtering av bakterielle produkter, spekulerte vi på om infeksjoner og andre astma/allergi-relaterte risikofaktorer også var assosiert med serumnivåer av sCD14. Dette ble analysert i en tverrsnittsstudie av tilgjengelig frossent serum fra to-årsundersøkelsen i case-

Resultater fra Miljø- og barneastmastudien:

| Funn | Publikasjon |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Referanse verdier for TFV-kurver og passiv respirasjonsmekanikk etablert for nyfødte. Maternell røyking i svangerskapet («fosterlivsrøyking») medfører redusert lungefunksjon hos barnet ved fødsel. Redusert lungefunksjon ved fødsel og fosterlivsrøyking øker risikoen for obstruktiv lungesykdom de to første leveår. Tidlig bruk av inhalasjonssteroider bedrer lungefunksjonsutviklingen hos barn med residiverende bronkial obstruksjon 0–2 år. Redusert lungefunksjon ved fødsel er assosiert med hyppigere astma innen ti år, og mer alvorlig astma ved ti år. | <p>Lung function by tidal breathing in awake healthy newborn infants.</p> <p>In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth.</p> <p>Perinatal risk factors for recurrent wheeze in early life.</p> <p>Inhaled steroids in young children: a cohort study. Effect on lung function</p> <p>Reduced lung function at birth and the risk of asthma at age 10 years</p> |

kontroll-studien (n=425) (23). Det ble da funnet at den største forskjellen i sCD14-nivåer var kjønnsbetinget, og at tobakkseksposering i svangerskapet førte til signifikant reduserte sCD14-verdier ved to år. Det ble funnet ulike faktorer som påvirket sCD14-nivåer hos gutter og piker, der gutter med eksem eller rBO hadde reduserte sCD14-nivåer. Hos piker førte hyppige otitter til økte nivåer, mens tobakkseksposering var særlig assosiert med redusert sCD14 hos piker. Konklusjonen var at før det korrigeres for vanlige miljøfaktorer barn omgis av samt

kjønn, kan den egentlige sammenhengen mellom sCD14 og astma og/eller allergi være vanskelig å fastslå.

Vi arbeider videre med disse sammenhengene ved fødsel (navlesnorsblod), to år og ti år, der serum er analyser for sCD14 ved alle disse tidspunkter.

Lungefunksjonsutvikling og bruk av inhalasjonssteroider de to første leveår
 Det er mye diskusjon omkring tidlig bruk av inhalasjonssteroider for astma og effekt/nytte versus bivirkninger av slik behandling hos barn. Særlig har det vært usikkerhet omkring effekten av slik behandling på tidlig lungeutvikling. Da det ikke forelå tall på forekomst av inhalasjonssteroidbruk i en generell barnepopulasjon, fant vi at 2.1 % av alle barn (n=3697), og 21 % av barn med rBO hadde benyttet inhalasjonssteroider innen to år (24). Lungefunksjon ble målt snarest mulig etter annen episode BO, mens barnet var steroidnaivt (gjennomsnitt ca 11 mdr), og igjen ved to år, og tilsvarende hos barn uten BO (kontroller). Det viste seg at barn med rBO som fikk inhalasjonssteroider hadde en signifikant større bedring av sin lungefunksjon (t_{PEF}/t_E) fra 1–2 års alder enn rBO-barn uten inhalasjonssteroider eller kontroll-

Table 3. Outcomes at 10 Years of Age According to Lung Function Measured Shortly after Birth.*

| Outcome at 10 Years | t_{PTEF}/t_E | | P Value | t_{PTEF}/t_E | | P Value | Respiratory-System Compliance | | P Value |
|--|-------------------|------------------|---------|--------------------|--------------------|---------|-------------------------------|--------------------------|---------|
| | ≤0.20 (N=83) | >0.20 (N=531) | | ≤Median (N=305) | >Median (N=309) | | ≤Median Value (N=237) | >Median Value (N=263) | |
| History of asthma — % | 31.3 | 18.5 | 0.007 | 24.3 | 16.2 | 0.01 | 27.4 | 14.8 | 0.001 |
| Current asthma — % | 14.6 | 10.5 | 0.27 | 14.6 | 7.5 | 0.005 | 15.0 | 7.7 | 0.009 |
| Severe bronchial hyperresponsiveness — %† | 12.7 | 5.1 | 0.03 | 9.1 | 4.9 | 0.05 | 5.2 | 8.9 | 0.11 |
| Current use of inhaled corticosteroids — % | 5.3 | 3.9 | 0.49 | 5.9 | 2.4 | 0.02 | 5.2 | 2.7 | 0.10 |
| FEV ₁ — mean % predicted (95% CI) | 98.9 (96.6–101.2) | 98.9 (98.1–99.8) | 0.98 | 98.2 (97.1–99.4) | 99.6 (98.5–100.7) | 0.09 | 97.8 (96.4–99.1) | 99.7 (98.5–100.9) | 0.03 |
| FEF ₅₀ — mean % predicted (95% CI)‡ | 88.2 (83.8–92.7) | 88.6 (88.0–91.2) | 0.56 | 87.8 (85.6–90.0) | 91.0 (88.9–93.1) | 0.04 | 88.3 (85.8–90.8) | 90.5 (88.1–92.8) | 0.22 |

* Lung-function measurements were performed a mean of 2.7±0.9 days after birth.

† Severe bronchial hyperresponsiveness is defined as a methacholine challenge dose of less than 1 μmol that leads to a 20% reduction in forced expiratory volume in 1 second (FEV₁).

‡ FEF₅₀ denotes forced expiratory flow at 50% of forced vital capacity.

FIGUR 9. Assosiasjon mellom redusert lungefunksjon ved fødsel og astma, bronkial hyperreaktivitet, bruk av inhalasjonssteroider og lungefunksjon ved ti års alder.

barn. Jo lenger barna var behandlet med steroider, jo større var bedringen (24).

Disse funnene trenger verifisering i andre studier, men stiller interessante spørsmål om lungefunksjonsutvikling kan modifiseres i tidlig barnealder ved anti-inflammatorisk behandling.

Alvorlighet av tidlig rBO som prognostisk markør for astma

Det er fortsatt uklart hvilke barn med astmasymptomer de første par leveår som vil fortsette med astma senere i barndommen og hvem som ikke vil ha sykdommen senere (ha «vokset av seg sin astma»). Følgelig får de fleste barna med OAD en medisinsk behandling etter felles strategi, enten det endelige utfallet er «frisk» eller «astma». Det er derfor klart at definisjon av «astma» ved to års alder ikke er adekvat for å vurdere risikofaktorer eller forutsi utvikling av astma i skolealder eller ikke. På denne bakgrunn utarbeides det et scoringssystem for astma (sykehusinnleggelses og sykdomsbelastning) de første leveår for å vurdere prognosen i forhold til pågående astma ved ti år.

Genetiske faktorer ved astma og lungefunksjon

Genetiske undersøkelser i MBA-studien benyttes i sammenheng med kliniske spørsmål og til å bidra til forståelsen av mekanismer involvert i allergi eller astmautvikling. Det er således per i dag ikke et formål i MBA-studien å gjøre store genomsøk for å avdekke nye, mulige genetiske områder assosiert med astma og allergi. To stipendiater arbeider med genetikk i forhold til astma og allergi, og i relasjon til lungefunksjons-

utvikling. Det siste er spesielt viktig da vi har et såpass stort nyfødtdatagrunnlag, og der det blir viktig å undersøke genetikk i forhold til et utviklingsaspekt av lungefunksjon. Studier og analyser av miljø-genetikk-interaksjoner vil være vesentlig for forståelsen av astma, i relasjon til et kjent utgangspunkt av lungefunksjon ved fødsel.

Det har vært hevdet at enkelte genotyper som er assosiert med cystisk fibrose (CF) er hyppigere hos astmatikere. Dette kunne vi i MBA-studien ikke bekrefte. Snarere, vår studie hadde statistisk styrke nok til å kunne påvise at det ikke var signifikant sammenheng mellom de vanlige CF-mutasjonene og astma (25), og denne debatten er trolig moden for å avsluttes.

Alvorlig astma hos barn

Parallelt med en pågående studie om alvorlig astma, blir forekomsten av alvorlig astma undersøkt i MBA-studien. Slike data foreligger ikke i Skandinavia, og det er viktig å utarbeide gode kriterier samt undersøke årsaker til og karakteristika ved alvorlig astma hos barn. Dette bidrar MBA-studien til, via informasjon innsamlet gjennom disse ti årene.

Innemiljø, kjæledyr, astma og allergier

De fleste store fødselskohorter har som målsetting å besvare sammenhengen mellom kjæledyrhold og senere astma og allergisk sykdom. Så er tilfellet også i MBA-studien. Men ettersom sammenhengene er svært komplekse, og eksponering til kjæledyr sannsynligvis har ulik betydning for ulike «risikogrupper» av barn, vil data fra kohorten inngå i det felles europeiske samarbeidet om dyrehold og astma/allergiutvikling i regi av Ga²len (26, 27).

Allergi og astma i et utviklingsperspektiv

Ved hjelp av case-kontroll-kohorten og ti-årsundersøkelsen vil vi undersøke prognostiske faktorer for senere astma, sensibilisering og allergisk sykdom. Tilgjengelig serum fra navlesnorsblod og to-årsundersøkelsen har vært benyttet til grundigere spesifikke immunglobulinanalyser som sammenholdt med ti-årsutfall kan beskrive utvikling av allergisk sykdom, samt bidra til karakterisering av ulike astma- eller allergifenytyper fra 0–10 år. Mye av fokuset i MBA-studien omhandler prediksjon av astma og allergi, basert på kunnskap vi har om barna tidlig i livet.

Tidlige infeksjoner og senere astma

MBA-studien har serologiske analyser utført både ved to og ti år, og blant annet denne informasjon benyttes til å evaluere betydningen av tidlige infeksjoner for astma, lungefunksjonsutvikling og allergisk sykdom.

MBA-studien i et europeisk perspektiv (Ga²len)

MBA-studien inngår i det store forskningsnettverket av fødselskohortstudier som er etablert i regi av Ga²len. Da MBA-studien og den svenske BAMSE-studien (omtalt i forrige nummer av Allergi i Praxis) har mange likhetstrekk, er det naturlig å arbeide sammen for å avdekke flere av de store spørsmålene om risikofaktorer for allergisk sykdom, spesielt i forhold til dyrehold og andre miljøfaktorer. Samarbeidet mellom alle fødselskohortstudiene (26, 27) bidrar til at data fra mer enn 20 000 europeiske barn kan slås sammen. Dette medfører en unik og fantastisk mulighet for subgruppeanalyser,

Studiens samarbeidspartnere

MBA startet som et samarbeidsprosjekt mellom Barneavdelingen, Ullevål sykehus og Statens institutt for folkehelse. Studien ble initiert av professor Kai-Håkon Carlsen, Voksentoppen senter og professor Leiv Bakkeiteig, Samfunnsmedisinsk avdeling, Statens institutt for folkehelse (SIF). Studiens første del, finansiert av Norges forskningsråd (daværende NAVF) ble avsluttet i 1995. Deretter fulgte en oppfølging av barn i barnehage ved fire års alder i regi av SIFF under studien, «the Oslo Birth Cohort study» under ledelse av Per Nafstad.

Etterundersøkelsen i ti års alder i MBA-studien (MBA-2) tok utgangspunkt i ca 1/3 av barna i den opprinnelige MBA-kohorten, og vel 1000 ble barn undersøkt i løpet av 2001–2004. Denne oppfølgingsstudien er et nært samarbeid mellom Ullevål universitetssykehus (der de kliniske undersøkelsene ble foretatt), Voksentoppen BKL, Rikshospitalet og Avdeling for miljøimmunologi ved Nasjonalt folkehelseinstitutt. Prosjektleder er Karin C. Lødrup Carlsen.

Ytterligere undersøkelser av om lag 200 av deltagerne er i 2006 i ferd med å avsluttes under delprosjektene AstmaLiv og BoBra ved henholdsvis Norges idretts-høgskole og Nasjonalt folkehelseinstitutt.

og muligheter for å kunne besvare hvordan ulike risikofaktorer virker på ulike subgrupper av barn, med og uten tidligere kjente risikofaktorer for barn. Dette blir sannsynligvis noe av den viktigste gevinsten med slike store analyser; et håp om at vi kan finne miljøfaktorer som bør unngås i et forebyggingsperspektiv, for hvem og hvilke faktorer som kan «frikjenes» i forhold til astma og allergiutvikling.

Referanser

1. Lødrup Carlsen KC. Miljø og Barneastma-studien, the «Environment and Childhood Asthma study» (ECA). Allergi i Praksis NR. 3 2001; 32–8.
2. Nafstad P, Kongerud J, Botten G, Hagen JA, Jaakkola JJ. The role of passive smoking in the development of bronchial obstruction during the first 2 years of life. *Epidemiology* 1997; 8(3): 293–7.
3. Nystad W, Magnus P, Gulsvik A, Skarpaas JJ, Carlsen KH. Changing prevalence of asthma in school children: evidence for diagnostic changes in asthma in two surveys 13 yrs apart. *Eur Respir J* 1997; 10(5): 1046–51.
4. Lødrup Carlsen KC, Håland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Granum B et al. Asthma in every fifth child in Oslo, Norway. A 10-year follow-up of a birth cohort study. Allergy. In press.
5. Haland G, Carlsen KC, Sandvik L, Devulapalli CS, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Carlsen KH. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. *N Engl J Med* 2006; 355(16): 1682–9.
6. Roel E, Faresjo A, Zetterstrom O, Trell E, Faresjo T. Clinically diagnosed childhood asthma and follow-up of symptoms in a Swedish case control study. *BMC Fam Pract* 2005; 6(1): 16.
7. Thomsen SF, Ulrik CS, Larsen K, Backer V. Change in prevalence of asthma in Danish children and adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92(5): 506–11.
8. Selnes A, Nystad W, Bolle R, Lund E. Diverging prevalence trends of atopic disorders in Norwegian children. Results from three cross-sectional studies. *Allergy* 2005; 60(7): 894–9.
9. Young S, Arnott J, Le Souëf PN, Landau LI, Le Souëf PN. Flow limitation during tidal expiration in symptom-free infants and the subsequent development of asthma. *J Pediatr* 1994; 124(5 Pt 1): 681–8.
10. Lødrup Carlsen KC, Carlsen KH, Nafstad P, Bakkeiteig L. Perinatal risk factors for recurrent wheeze in early life. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10(2): 89–95.
11. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Tausig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988; 319(17): 1112–7.
12. Morgan WJ, Martinez FD. Maternal Smoking and Infant Lung Function. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 689–90.
13. Lødrup Carlsen KC, Jaakkola JJ, Nafstad P, Carlsen KH. In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. *Eur Respir J* 1997; 10(8): 1774–9.
14. Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, LeSouëf PN. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet* 1996; 348(9034): 1060–4.
15. Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking-10: Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999; 54(4): 357–66.
16. Martinez FD. The relationship between impaired lung growth and onset of bronchial asthma in early life. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997; 16: 84–5.
17. Seddon PC, Davis GM, Coates AL. Do tidal expiratory flow patterns reflect lung mechanics in infants? *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (4 Pt 1): 1248–52.
18. Lødrup Carlsen KC, Magnus P, Carlsen KH. Lung function by tidal breathing in awake healthy newborn infants. *Eur Respir J* 1994; 7(9): 1660–8.
19. Lødrup Carlsen KC, Halvorsen R, Carlsen KH. Serum inflammatory markers and effects of age and tobacco smoke exposure in young non-asthmatic children. *Acta Paediatr* 1998; 87(5): 559–564.
20. Omenaas E, Bakke P, Elsayed S, Hanoa R, Gulsvik A. Total and specific serum IgE levels in adults: relationship to sex, age and environmental factors. *Clin Exp Allergy* 1994; 24(6): 530–9.
21. Jones CA, Holloway JA, Popplewell EJ, Diaper ND, Holloway JW, Vance GH et al. Reduced soluble CD14 levels in amniotic fluid and breast milk are associated with the subsequent development of atopy, eczema, or both. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(5): 858–66.
22. Vercelli D. Learning from discrepancies: CD14 polymorphisms, atopy and the endotoxin switch. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(2): 153–5.
23. Lødrup Carlsen KC, Lovik M, Granum B, Mowinckel P, Carlsen KH. Soluble CD14 at 2 yr of age: gender-related effects of tobacco smoke exposure, recurrent infections and atopic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17(4): 304–2.
24. Devulapalli CS, Haaland G, Pettersen M, Carlsen KH, Lødrup Carlsen KC. Effect of inhaled steroids on lung function in young children: a cohort study. *Eur Respir J* 2004; 23(6): 869–75.
25. Munthe-Kaas MC, Lødrup Carlsen KC, Carlsen KH, Skiningsrud B, Haland G, Devulapalli CS et al. CFR gene mutations and asthma in the Norwegian Environment and Childhood Asthma study. *Respir Med* 2006.
26. Keil T, Kulig M, Simpson A, Custovic A, Wickman M, Kull I et al. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: I. Description and comparison of study designs. Allergy. In press.
27. Keil T, Kulig M, Simpson A, Custovic A, Wickman M, Kull I et al. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: II. Comparison of outcomes and exposures – a GALEN initiative. *Allergy* 2006; 61(9): 1104–11.
28. Lødrup Carlsen KC, Jaakkola JJ, Nafstad P, Carlsen KH. In-utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. *Eur Respir J* 1997; 10: 1774–9. ●