

Vetenskaplig bakgrund

Inledning

Både ärftliga och miljörelaterade faktorer påverkar risken att utveckla allergisjukdomar. Förekomst av allergisjukdom i familjen är en av de starkaste riskfaktorerna för sjukdomsutveckling, men ett flertal miljöfaktorer som ger ökad eller minskad risk är också välkända. Syftet med denna stencil är att ge en kunskapsöversikt över de miljöfaktorer som vi möter i vardagen och påverkar risken att barn insjuknar i allergisjukdomar.

Förekomsten av allergisjukdomar har ökat kraftigt under de senaste decennierna även om några studier talar för att ökningen nu har planat av [1, 2]. Även om allergisjukdomar i hög utsträckning är ärftliga kan inte enbart detta förklara ökningen, eftersom vår genetiska uppsättning inte har ändrat sig så mycket på så kort tid. Stora förändringar i vår miljö har skett under samma tidsperiod som ökningen av sjukdomarna, vilket talar för miljöns stora betydelse. Å andra sidan påverkas inte alla människor lika av miljöfaktorer som t.ex. exponering för tobaksrök och luftföroreningar. En förklaring kan vara att vissa individer är känsliga för miljöfaktorer, och att denna känslighet styrs av vår genetiska uppsättning.

Ett flertal studier på samverkan mellan arv och miljö, eller gen–miljö-interaktioner, finns beskrivna inom astma- och allergiområdet [3]. Glutation S-transferas (GST) -enzymerna (GSTM1, GSTP1 och GSTT1) har varit i särskilt fokus när det gäller effekter av olika luftföroreningar, inklusive passiv rökning, eftersom de utgör skyddssystem i kroppens celler mot toxiska ämnen och oxidativ stress. När andningsvägarna utsätts för luftföroreningar leder detta till inflammation och cellskada, och om dessa enzym inte fungerar på ett effektivt sätt kan den inflammatoriska processen förvärras och ge upphov till skador på luftvägsepitelet. Barn med en särskild *GSTP1*-variant (valin 105) löper t.ex. större risk att utveckla allergi i områden med höga halter av luftföroreningar än barn utan denna variant [4]. Samma *GSTP1*-variant har också visat sig påverka frisättning av IgE och histamin hos allergiska individer efter provokation med dieselpartiklar och allergen [5]. Rökning under graviditeten är en välkänd riskfaktor för astma och sänkt lungfunktion hos barn och denna effekt är särskilt påtaglig hos barn som saknar *GSTM1*-enzymet (*GSTM1*-deletion) [6].

Den skyddande effekten av att växa upp på en bondgård har beskrivits i flera europeiska studier, och nu pågår analyser för att undersöka om denna effekt skiljer sig mellan olika individer beroende på uppsättningen av gener som framför allt är involverade i kroppens immunförsvar. Ett välstuderat exempel är att varianter i *CD14*-genen [7], som kodar för en receptor för endotoxin, kan påverka kroppens immunsvaret vid exponering för just endotoxiner, vilket är vanligt bland annat i jordbruksmiljöer. Varianter i samma gen har också visats påverka den skyddande effekten av att dricka opastöriserad mjölk direkt från bondgården [8].

Flera pågående studier är också inriktade på att utvärdera om vissa individer är särskilt känsliga för olika virusinfektioner, till exempel RS-virus och rhinovirus, vilket kan vara av betydelse för senare utveckling av astma och allergi [9].

Ett nytt forskningsfält inom astma- och allergiområdet är epigenetik och dess betydelse för uppkomst, duration och prognos av olika allergisjukdomar [10, 11]. Epigenetik kan definieras som ärftliga förändringar av cellers genuttryck, vilket inte förklaras av varianter i DNA-sekvensen. Dessa förändringar kvarstår efter ny celledelning och kan också ärvas över flera cellgenerationer. Exempel på epigenetiska mekanismer är DNA-metylering (bindning av en metylgrupp till DNA-sekvens, vanligen där cytosin (C)

ligger nära guanin (G), s.k. CpG site) och kemisk modifiering av histoner och kromatin (proteiner kring vilka kromosomernas långa DNA-spiraler är uppsnurrade) i form av metylering, acetylering eller fosforylering. Gemensamt för dessa epigenetiska mekanismer är att de påverkar cellens genuttryck och att såväl ökat som minskat uttryck kan bli resultatet. Faktorer som påverkar graden av epigenetisk förändring är t.ex. nutrition i form av folsyra och vitamin B₁₂ (särskilt under fostertiden), toxiska kemikalier, strålning och exponering för luftföroreningar från trafikavgaser eller tobaksrök. Flera av dessa faktorer är välkända riskfaktorer för astma och allergi och epigenetiska förändringar har därför föreslagits som en mekanism för hur tidiga miljöfaktorer kan påverka sjukdom under lång tid.

För komplexa sjukdomar som astma och allergi är ett stort antal gener, liksom ett stort antal miljöfaktorer, viktiga för sjukdomsutveckling. Samverkan mellan ärftliga och miljörelaterade faktorer är sannolikt av stor betydelse och det publiceras idag allt fler artiklar inom detta område, inklusive epigenetiska mekanismer. Någon genetisk screening för att identifiera känsliga individer är dock inte aktuell för närvarande, eftersom vi fortfarande saknar värdefulla och pålitliga test för detta.

Hygienhypotesen, infektioner, antipyretika, antibiotika, vaccinationer, pälsdjur, lantbrukarmiljö, antroposofisk livsstil och tarmflora.

Hygienhypotesen

År 1989 publicerade David Strachan en artikel i British Medical Journal, i vilken han konstaterade att hösnuva var vanligare i små familjer än i större familjer [12]. Sedan dess har ett stort antal studier, dock inte helt entydigt, rapporterat att barn med äldre syskon eller tidig förskolestart har minskad risk för sensibilisering och astma [13-15]. Förklaringen har föreslagits vara tidig exponering för virus, bakterier och mikrobiella komponenter, vilket kan stimulera immunförsvaret och leda till utmognad av immunologiska reglermekanismer som kan förhindra allergiutveckling. Inom ramen för "hygienhypotesen" har många studier publicerats där man ser en skillnad i allergifrekvens mellan öst och väst, landsbygd och stad, fattig och rik [16] [17]. Det finns en bred översikt om stödet för de olika faktorerna bakom hygienhypotesen, liksom möjliga immunologiska mekanismer [18].

Det finns en översikt från 2008 om kunskapsläget inom den alltmer så aktuella epigenetiken, som även beskrivs i inledningen till denna text, som eventuellt kommer visa sig kunna förklara mycket av hygienhypotesen [10].

Infektioner

Infektioner; bakteriella, virala, parasitorsakade, kliniska och subkliniska aktiverar och stimulerar vårt immunsystem och man har därför föreslagit att infektioner skulle kunna skydda mot allergi. Flera, men långt ifrån alla studier indikerar också att tidiga infektioner kan skydda mot sensibilisering och allergiutveckling. Upprepade luftvägsinfektioner tidigt i livet har visat negativ association med atopi hos skolbarn med astma [19, 20].

Infektiösa agens som sprids fekalt-oralt, som *Toxoplasma gondii*, *Helicobacter pylori* och Hepatit A har i vissa studier visats vara associerade med skydd mot allergiutveckling [21, 22]. Det är dock svårt att avgöra om dessa infektioner i sig har skyddande effekt, eller om de avspeglar en generell hög exponering för mikroorganismer och mikrobiella komponenter. Vissa studier har funnit kopplingar mellan hög exponering för endotoxin, en komponent i gramnegativa bakteriers yttre cellmembran, och skydd mot allergiutveckling [23]. Även höga endotoxinnivåer kan tänkas avspegla en generell hög

exponering för mikroorganismer.

Huruvida parasitinfektioner skyddar mot allergi är inte klarlagt. I endemiska områden i Afrika och Latinamerika ses dock en negativ koppling mellan parasitinfektioner och atopi.

Sambandet mellan virala luftvägsinfektioner och astma är mycket komplext. Vad gäller virusinfektioner som utlösare av akuta astmabesvär föreligger bred konsensus om betydelsen av virus som triggerfaktor för astmaexacerbationer [24, 25]. I över 80 % av akuta astmaepisoder hos barn kan luftvägsvirus påvisas [26, 27].

Det föreligger däremot olika uppfattningar om virusinfektioners betydelse som inducerare av astmasjukdom. Spädbarn som sjukhusvårdats för allvarlig infektion med RS-virus löper ökad risk att utveckla astma [28]. Det har debatterats flitigt om det är den tidiga RS-virusinfektionen som ger astmautveckling, eller om det är barn med vissa egenskaper som insjuknar och som senare utvecklar astma. Den senare åsikten har fått stöd av studier som funnit att också spädbarn som insjuknar med pipande och väsende andning utlöst av andra virus, inte minst rhinovirus, har ökad risk för att utveckla astma [29].

ERS Task force on Preschool wheeze [30] sammanfattade med följande: "Whether or not the initial episode is classified as bronchiolitis is irrelevant. Similarly, it is not known whether or not the causative agent of the initial episode plays a major role in determining long-term outcome. Both RSV and rhinovirus have been linked to an increased risk of persistent wheezing over time [31-33]. In the case of RSV, most studies show that this has disappeared by the age of 11 yrs, and is not associated with an increased risk of atopy [32]. For rhinovirus, such long-term data are lacking."

I Göteborg har man sett en ökad risk för framtida astma hos spädbarn som reagerar med kraftig "wheezing" ledande till sjukhusinläggning oavsett om det är RS-virus eller annat virus som utlöser förstagångsinläggningen [34]. Detta talar för att egenskaper hos individen (värdfaktorer) är mer betydelsefulla än typen av virus (agens-faktorer) som utlöser besvären.

Ett par nyligen publicerade danska studier belyser i vilken riktning orsakssambandet mellan allvarlig RS-virusinfektion och astma går. För att besvara frågan har man använt sig av det danska tvillingregistret. Data över sjukhusvård för RSV-infektion samlades för alla tvillingar som föddes i Danmark mellan 1994 och 2000. Dessa data kopplades till information om astma hos barnen inhämtade genom frågeformulär till föräldrarna och från sjukhusens diagnosregister. Analysen byggde på data från över 5000 tvillingpar. Resultaten tydde på att det inte är den svåra RSV-infektionen som orsakar astma, utan snarare är RSV-infektionen associerad med en genetisk predisponering för astma [35, 36].

Antipyretika

Ett samband mellan användning av paracetamol och förekomst av astma beskrevs nyligen i en stor internationell tvärsnittsstudie [37]. Studiens design gör det omöjligt att bedöma orsakssambandet, vilket framkom i efterföljande kommentarer [38]. I den engelska ALSPAC-studien har man funnit ökad risk för astma efter prenatal exponering för paracetamol [39]. Problemet med dessa studier är att sjuklighet hos individen kan bidra till att läkemedlet användes, vilket fördunklar bedömning av eventuella orsakssamband.

Antibiotika

Flera studier har funnit ett samband mellan antibiotikabehandling under spädbarnsåret och ökad risk för astma [40, 41]. I Manchester Asthma and Allergy Study (MAAS) hade barn med astma och sensibilisering

oftare haft tidig exponering för antibiotika än matchade kontroller utan astma eller sensibilisering [42]. Ett problem har dock varit att man inte kunnat utesluta att det iakttagna sambandet orsakats av att antibiotikan givits vid tidiga episoder av obstruktiv bronkit eller astma.

I senare studier har man försökt undvika risk för sådant omvänt orsakssamband. I den holländska KOALA-studien sågs samband mellan antibiotika givet under de första 6 månaderna och utveckling av astmabesvär under de första åren [43]. Effekten kvarstod efter uteslutande av barn som haft pipande och väsande andning under samma period som antibiotika givits.

I Göteborg har man sett att behandling med antibiotika neonatalt (bredspektrumantibiotika första levnadsveckan) var en oberoende riskfaktor för luftrörsobstruktivitet som föranledde behandling med inhalationssteroider under spädbarnsåret [44]. Antibiotikabehandlingen skedde innan barnen börjat få obstruktiva bronkit. Möjligheten kvarstår naturligtvis att orsakerna till antibiotikabehandling på något sätt var associerade till riskfaktorer för pipande, väsande andning.

I en australisk kohort har Kusel et al följt barn mycket regelbundet, för att se hur tidig exponering för antibiotika påverkar utveckling av astma och eksem – man fann inga effekter, materialet var dock litet [45].

Sammanfattningsvis kan konstateras att många studier funnit att användning av särskilt bredspektrumantibiotika tidigt i livet ökar risken för astmabesvär. Att sambandet enbart skulle bero på att det är tidiga astmasymtom som behandlats med antibiotika är uteslutet i senare studier. I stället har man spekulerat huruvida sambandet kan ha varit medierat via en störning av den tidiga bakteriella tarmfloran. Dock kvarstår möjligheten att orsaken till antibiotikabehandling på något sätt i stället varit kopplad till riskfaktorer för utveckling av luftrörsobstruktiva besvär.

Vaccination

Det finns diskussioner om att vaccinationer mot vanliga barnsjukdomar påverkar utveckling av astma och allergier. Fynden har inte sällan varit motstridiga av metodologiska skäl såsom osäkerhet kring exponeringsdata liksom sambandets riktning. Det har spekulerats att BCG-vaccinet torde kunna ha en immunmodulerande effekt som motverkar astma och allergi, vilket dock inte entydigt kunnat påvisas kliniskt [46]. Genomgången mässlingsinfektion, men inte mässlingsvaccination, var i en europeisk multicenter-studie associerad till mindre astma och allergi [47], och i en stor finsk registerstudie sågs en koppling till minskad risk för astma och allergi hos dem som haft mässling [48]. En stor dansk registerstudie fann att MPR-vaccinerade mindre ofta haft sjukvårdskrävande astma än ovaccinerade [49]. I en större retrospektiv kohortstudie gav framflyttning av DTP-vaccination minskad risk för astma [50]. Kikhostevaccin förekom tidigare som helcellsvaccin, numera som acellulärt vaccin. Även om de tycks ge olika Th1/Th2-immunsvar finns inget stöd för att någondera skulle påverka risken för astma eller allergisk sensibilisering [51-53]. En multicenterstudie av högriskbarn fann ingen ökning av atopiska symptom eller sensibilisering för någon av de etablerade vaccinerna [54]. Sammantaget innebär dagens kunskapsläge att vaccinationer mot barnsjukdomar inte ökar risk för allergi.

Pälsdjur

De senaste decennierna har frågan om huruvida pälsdjursexponering påverkar risken för allergiutveckling varit i fokus, men något heltäckande svar är ännu inte tillgängligt. Det man trots allt är överens om är att barn som redan är allergiska mot pälsdjur skall undvika att ha egna djur eftersom exponering för de allergen de är allergiska mot leder till ökad inflammation och ökade symptom [55-57]. I dessa fall talar

man således om sekundärprevention, dvs. behandling av en allergisk sjukdom.

Den svårare frågan har gällt primärprevention, dvs. om friska personer som kontinuerligt exponeras för pälsdjur löper en minskad eller ökad risk att utveckla allergisk sjukdom. Ser man till aktuella studier inklusive multicenterstudier, så visar dessa att tidig pälsdjursexponering snarast leder till ett visst skydd mot att utveckla allergisk sjukdom [58-61]. Dessa slutsatser är emellertid kontroversiella, särskilt vad beträffar den specifikt skyddande effekten, och i vad mån resultaten gäller alla barn oavsett om de har ärftlig benägenhet för allergi eller ej. Delar man upp frågan i två delar, så har det under senare år funnits enighet om att regelbunden pälsdjursexponering i alla fall inte leder till någon ökad risk för allergisk sjukdom hos barn utan ärftlig benägenhet för allergi. Svårare har frågan varit avseende primärprevention när man ser till gruppen barn med ärftlig benägenhet för allergi. För denna grupp av barn är kunskapsläget ännu oklart, även om allt fler studier talar för att även dessa barn kan ha djur utan att det ökar risken för allergisk sjukdom. Det har funnits en allmän oro för att dessa barn är extra känsliga, att de löper ökad risk att utveckla allergisk sjukdom om de exponeras för pälsdjur. Det finns också hypoteser om att det kanske är dessa barn som främst skulle behöva en hög allergenexponering för att utveckla tolerans. Hittills har det varit svårt att studera denna grupp av barn då valet att skaffa pälsdjur sällan är slumpartat, utan olika s.k. selektionsfaktorer påverkar familjens beslut. I studier gjorda i Sverige ser man ofta att man undviker pälsdjur om det finns allergi i familjen [58], särskilt om mamman har någon allergisk sjukdom [62]. En sådan selektion försvårar onekligen tolkningen av resultaten, men skyddseffekten finns vanligen kvar också när man tar hänsyn till dessa faktorer i de statistiska analyserna [58, 63]. Denna typ av selektion är inte heller universell. I studier från andra länder rapporteras inte alltid sådan selektion, utan djurinnehav är lika vanligt i "allergiska" som "icke-allergiska" familjer utan att djurinnehav påverkar risken för allergisk sjukdom [64]. Man har också försökt studera selektionsfaktorernas betydelse utifrån antalet hundar och katter som familjen har, och då funnit att "skyddseffekten" ser ut att öka med antalet djur [61]. Även om frågan om en eventuell skyddseffekt fortfarande kommer att vara kontroversiell, så kan man dock konstatera att inte heller barn med ärftlig benägenhet för allergi löper ökad risk att utveckla allergi om de skaffar djur, åtminstone inte om de passerat 1 års ålder [57].

Sammanfattningsvis så finns vetenskapligt stöd för att barn med etablerad allergisk sjukdom skall undvika att skaffa pälsdjur, särskilt sådana djur de är sensibiliserade mot.

Däremot finns det inget i nuläget som talar för att friska barn skall undvika att skaffa djur i syfte att förebygga allergi, oavsett om det finns allergi i familjen eller ej. Om det finns allergi i familjen handlar i stället frågan om huruvida de allergiska personerna i familjen kan klara ett sådant djurinnehav.

Frågan om huruvida tidig pälsdjursexponering kan skydda mot allergisk sjukdom är däremot fortfarande oklar.

Lantbrukarmiljö

I ett flertal tvärsnittsstudier har uppväxt i lantbruksmiljö varit associerat med skydd mot luftvägsallergi [65]. Avgörande tycks vara tidpunkten och längden av sådan exponering. Starkast skydd ses hos de barn som vistats i sådan miljö redan från fostertiden [66]. Den exponering som hittills tydligast medfört skydd, åtminstone i barndomen, är kontakt med boskap. Andra faktorer är också troliga, men ännu inte lika klarlagda. Att dricka mjölk direkt från gården under barndomen har också visats fördelaktigt ur astma- och allergisynpunkt, kanske via innehållet av mikrober [65]. Den egentliga mekanismen bakom hur lantbruksmiljö ger skydd mot luftvägsallergi är inte särskilt väl klarlagd, men interaktion mellan arv och miljö har observerats. Förhöjd mikrobiell exponering som känns igen av vårt medfödda immunsvaret tros kunna påverka det adaptiva immunsvaret med minskad förekomst av atopisk sensibilisering och astma

som följd. Förhoppningsvis kommer prospektiva studier kunna genomföras, vilka är bättre ämnade att belysa frågan om orsakssamband.

Antroposofisk livsstil

Barn uppväxta i familjer med antroposofisk livsstil har också visats vara mindre allergiska än kringboende barn, både när det gäller sensibilisering och symtom [67, 68]. I den antroposofiska livsstilen ingår ofta en ekologiskt/biodynamiskt odlad kost, delvis mjölksyrejäst med innehåll av levande laktobaciller, samt restriktiv användning av antibiotika och antipyretika, begränsad vaccinering liksom hemförlossning. På grund av studiernas karaktär (tvärsnitts-), har inte något orsakssamband till någon av de olika livsstilsfaktorerna kunnat fastställas, vilket förhoppningsvis kan bli fallet genom den födelsekohort (ALADDIN) som sedan några år pågår i Sverige.

Tarmflora

Det finns en hypotes som innebär att tidig stimulering via tarmfloras bakterier har betydelse för att immunologiska reglermekanismer ska utvecklas normalt, och risken för allergi minskas. Tarmfloran etableras successivt under nyföddhetsperioden genom att barnet exponeras för olika bakterier som har förmåga att etablera sig i tarmen. Dess sammansättning påverkas därför av graden av exponering för olika bakterier. Barn i I-länder koloniserar därför långsammare än barn i U-länder [69]. Vissa studier indikerar att den tidiga tarmfloran skiljer sig mellan barn som utvecklar allergi och barn som förblir friska, men de skillnader som påvisas skiljer sig mellan olika studier, och ingen "protektiv" bakteriegrupp har identifierats. Det finns indikationer på att en artfattig tarmflora tidigt i livet är förknippad med ökad risk för senare allergiutveckling [70, 71].

På motsvarande sätt har det visat sig att barn som förlöses med kejsarsnitt har en ökad risk att utveckla astma senare i livet jämfört med barn som föds vaginalt. Mekanismerna för detta skulle då vara en förändrad tarmflora hos barn förlösta med kejsarsnitt [72-74].

Ett antal studier har undersökt om intag av ofarliga bakterier, s.k. probiotiska bakteriestammar, kan förebygga uppkomsten av eller mildra symtom vid atopiskt eksem hos barn [75-77]. Resultaten från dessa studier är dock inte entydiga och fler studier behövs för att klargöra probiotikas effekter.

Psykosociala faktorer och stress

Generellt får man förmoda att få eller inga sjukdomar är direkt orsakade av stress, utan snarare att stress kan utgöra en delorsak i utveckling av sjukdom hos vissa individer eller vara en faktor som förstärker den inflammatoriska reaktionen.

Psykosociala faktorer inkl. socioekonomi har i epidemiologiska studier sedan länge visats vara associerat till risk för astma och allergisjukdom hos barn. Initialt framstod att tillhöra arbetarklassen som ett skydd mot astma och allergi, då en rad studier visade att de som levde under enkla förhållanden och särskilt barn i stora familjer mindre ofta hade atopisk sjukdom jmf med bättre bemedlade fåbarnsfamiljer. Sambandet troddes vara orsakat av att det lilla barnets immunsystem i större familjer påverkades av en rad olika mikrobiella agens, så att utveckling av astma och allergi motverkades. Det var bland annat dessa

fynd som bidrog till myntandet av hygienhypotesen, en hypotes som än har sin aktualitet.

Moderna befolkningsstudier, däribland prospektiva, har dock inte lika övertygande kunnat påvisa ett skydd av låg socioekonomi. Tvärtom tycks idag atopisk sjukdom vara överrepresenterad i dessa grupper. Negativ stress är ett inslag i denna livssituation, och kunskapen om stressens inverkan på immunsystemet, inklusive astma och allergi, har vuxit påtagligt på senare år och skulle möjligen kunna vara en delförklaring till de funna sambanden [78]. I en svensk födelsekohortstudie fann man exempelvis en ökad eksemförekomst hos barn till ensamstående förälder, vilket man menade kunde vara kopplat till en lägre socioekonomisk status [79].

Stress (den process genom vilken vi uppfattar och svarar på hot och påfrestningar) är i grunden livsnödvändig och hjälper oss att både kort- och långsiktigt klara av olika typer av påfrestningar och har visats kunna påverka exempelvis nervsystem, hjärt-kärlsystem och immunsystem. Påverkan på immunsystemet inbegriper både supprimerande och stimulerande effekter, där framför allt akut stress har visats stimulera den medfödda grenen av immunsystemet. Till exempel stimuleras de vita blodkropparnas migration av kortvarig stress, med mycket tydliga effekter på fördröjda överkänslighetsreaktioner i djurmodeller. Mer varaktig stress har huvudsakligen immunosupprimerande eller felreglerande effekter på immunsystemet.

Många studier visar numer att stress kan påverka balansen mellan T hjälpar cell 1 (Th1)-cytokiner (ex. IL-2, IFN-gamma) och T hjälpar cell 2 (Th2)-cytokiner (ex. IL-4, IL-5) mot Th2, vilket alltså kan stärka den allergiska inflammationen. Möjligtvis är denna tendens starkare hos personer med allergi [80]. Allergiker har förutom Th2-relaterade cytokiner även förhöjda halter av vissa pro-inflammatoriska cytokiner, ex. TNF-alfa. Pro-inflammatoriska cytokiner har en tydlig påverkan på hjärnan, där de orsakar en respons som kännetecknas av trötthet, sänkt sinnesstämning, minskad aptit och en negativ inverkan på vissa kognitiva funktioner. Sådan påverkan skulle kunna vara del i symptom på trötthet som kan rapporteras i samband med allergisk sjukdom [81]. Eftersom påverkan på hjärnan även medför utsöndring av stresshormon (troligtvis med immunreglerande funktion) kan sambandet mellan stress och allergi alltså vara dubbelriktat.

Det finns en genetisk betingad könsskillnad i förekomst av astma, där pojkar är överrepresenterade upp till tonåren, därefter flickor. Kanske skiljer sig konsekvenserna av stress också mellan könen. I en tysk födelsekohortstudie förekom besvärande buller i lika hög grad hos 12-åriga flickor och pojkar. Av oklar anledning var astma vanligare hos bullerutsatta flickor jämfört med pojkar [82]. Likaså fann man i en amerikansk prospektiv studie av förskolebarn att föräldrastress ökade risken för astma hos barn utan föräldraastma, särskilt hos pojkar [83].

När det gäller eksem är det visat att dessa patienter i hög grad beskriver stress, som ju förstås kan vara ett resultat av exempelvis den klåda och sömnstörning som eksemet kan förorsaka. I likhet med annan forskning om allergi och stress har dock sambandets orsaksriktning ofta varit oklar, i och med exempel som tyder på stress också som utlösande faktor. Exempelvis sågs skilsmässa kunna föregå försämring av

eksem liksom annan stress kunna föregå urtikaria och dermografism. Möjligen kan också fyndet att eksem var vanligare hos barn till ensamstående förälder peka mot att stress utgör en riskfaktor för eksem [79, 84]. Å andra sidan tycktes vissa individer vid den stora japanska jordbävningen i Kobe förbättrats i sitt eksem under denna svåra stress. Det är inte omöjligt att sådana skillnader förklaras utifrån olikheter mellan de olika påfrestningarnas varaktighet.

Slutligen, i en metaanalys av 43 kohortstudier som gjorts fram till 2007 och studerat association mellan atopisk sjukdom och psykosociala faktorer - varav ca hälften inkluderat barn - ansåg man sig finna robust stöd för en koppling mellan psykosociala faktorer och atopisk sjukdom, där psykosociala faktorer framkom som både etiologisk och prognostisk faktor vid atopisk sjukdom [85]. Generellt får man dock för närvarande förmoda att få eller inga sjukdomar är direkt orsakade av stress, utan snarare att stress kan utgöra en delorsak i utveckling av sjukdom hos vissa individer eller vara en faktor som förstärker den inflammatoriska reaktionen [86].

Tobaksrök

Att undvika rökning under graviditet och spädbarnstid är en viktig åtgärd för att minska risken för luftrörsobstruktiva besvär.

Det finns ett väldokumenterat samband mellan moderns rökning under graviditeten, respektive passiv rökning under spädbarnstiden, och tidiga besvär med astmaliknande väsande och/eller pipande andning hos barnet [87-90]. Nikotin och andra beståndsdelar i tobaksrök går över till fostret via moderkakan och till spädbarnet via bröstmjölken och andningsluften.

Det tycks vara exponeringen för tobaksrök under fostertiden som ger det största bidraget till den ökade risken för luftrörsobstruktiva besvär [87-91]. Det kan finnas flera orsaker till att rökning under graviditeten är negativt för fostret. Senare års genetisk forskning visar till exempel att foster som på grund av en genetisk skada saknar enzymet glutation S-transferas M1, har sämre förmåga att ta hand om de skadliga ämnena i cigarettök [6].

Till de biologiska effekterna av tidig exponering för tobaksrök kommer att barn som växer upp med rökande föräldrar har ökad risk att själva bli rökare [91]. Att vara rökare är i sin tur en riskfaktor för astma [34, 92, 93]. Huruvida en tonåring blir rökare påverkas starkt av i vilken miljö man växer upp [94].

Sambandet mellan exponering för tobaksrök, särskilt rökning hos mamman, och astmaliknande väsande och pipande andning har främst rapporterats för de tidiga barnåren [87-90]. Det finns dock studier där effekt i form av ökad förekomst av astma och bronkiell hyperreaktivitet har kunnat påvisas upp i tidig vuxen ålder [34].

Studier av i vilken utsträckning rökexponering som foster och som spädbarn ökar risken för allergisk sensibilisering har gett motsägande resultat. En del studier har funnit att så är fallet [95-97], medan andra inte kunnat påvisa ett sådant samband [98-100].

Luftföroreningar

Det är välkänt att exponering för luftföroreningar, t.ex. kvävedioxid (NO₂), kolmonoxid (CO) och små partiklar (PM_{2,5}/PM₁₀) från trafiken eller andra utsläppskällor kan ge akuta andningsbesvär hos astmatiker [101]. Flera studier talar också för att långtidsexponering för höga luftföroreningshalter, t.ex. via närhet till trafikerade vägar, kan ge sänkt lungfunktion hos barn [102]. Även astma och allergi (särskilt pollenallergi) är vanligare hos barn som bor nära starkt trafikerade vägar, även om det idag inte är helt fastställt att exponering för luftföroreningar alltid leder till astma eller allergi [103-105]. Nya studier visar att risken för astma/allergi kopplat till luftföroreningar påverkas av vår genetiska uppsättning, t.ex. via gener involverade i inflammation och antioxidation [4, 106]. Barn med särskilda varianter i dessa gener kan alltså vara extra känsliga för luftföroreningar och andra miljöfaktorer. Ytterligare studier är dock nödvändigt innan individuella råd baserat på genetiska tester kan ges.

Fukt

Synliga fuktskador och dålig ventilation ökar risk för luftrörsbesvär.

Flera översiktsartiklar och litteratursammanställningar har funnit ett samband mellan fukt i olika byggnader och luftvägssymptom som hosta, obstruktivitet och astma [107, 108]. Den ökade risken mätt som oddskvot (OR) ligger i området 1,4–2,2. Fukt har definierats olika men beskrivs vanligen som synliga fuktskador, kondenserat vatten på fönsterrutor och/eller mögelfläckar. De flesta rapporter bygger på enkäter med självrapportering och är retrospektiva och tvärsnittsstudier men det finns ett antal fall-kontrollstudier som bygger på objektiva mätningar av fuktskador respektive sjukdomssymptom. Majoriteten av artiklarna i ovannämnda översikter [107, 108] handlar om skolbarn och vuxna men ett tiotal behandlar förskolebarn [109-112]. Det tycks också finnas ett samband, om än svagare än de ovan relaterade, mellan fukt och andra symptom som trötthet, huvudvärk och övre luftvägsinfektioner. Ett orsaks samband mellan fukt och symptom tycks finnas men det är högst oklart vilka exponeringar i damm och luft inomhus som orsaker hälsobesvärerna och den biologiska mekanismen är okänd. Ökad kvalsterförekomst är en tänkbar orsak men förklarar endast en liten del av sambandet. Bortsett från ökad risk för kvalstersensibilisering är bevisen svaga när det gäller sambandet fukt och allergiutveckling. En klart ökad risk för astma har däremot påvisats om fuktproblem föreligger tillsammans med andra riskfaktorer [113]. Det finns få prospektiva, randomiserade undersökningar och inga interventionsstudier. Det finns å andra sidan inget som talar för att det är hälsobefrämjande att bo i fuktskadade hus varför en rimlig rekommendation blir att åtgärda synliga fuktskador och korrigera ventilationen enligt de normer som finns.

Pollen

Flera studier har visat att pollenallergi är vanligare hos barn födda strax före pollensäsongen, men resultaten har ej varit entydiga. Exponeringsdos, samtidig exponering för andra allergen samt genetisk känslighet har sannolikt betydelse. Exponering för höga pollenhalter under graviditeten har ej visats vara av vikt. Risken för pollenallergi har visats vara mindre för en del barn som är uppvuxna på bondgård med boskap, men däremot ökad vid samtidig exponering för luftföroreningar. Barn med atopiskt eksem kan vid försämrad hudbarriär ha en ökad risk för sensibilisering mot luftburna allergen.

Pollenallergi med allergisk rinokonjunktivit (ARC) är ovanligt de första levnadsåren (< 2 %) och ökar sedan successivt till ca 15 % vid 7 års ålder. Risken ökar om en eller bägge föräldrar har samma symptom [114]. Exponering för minst två pollensäsonger behövs oftast för att ARC skall bli kliniskt manifest. Svenska studier har visat att 11 % av 4-åringar är sensibiliserade mot pollen, vanligast är reaktioner mot björkpollen följt av gräs och gråbo [115].

Flera studier har visat att pollenallergi är vanligare hos barn födda strax före pollensäsongen, men resultaten har ej varit entydiga [116-121]. Tidig exponering av barn (med atopisk ärftlighet) för höga doser björkpollen i en studie från Stockholm medförde vid fem års ålder en ökad risk för sensibilisering mot björk och hasselnöt. Ingen ökning av sjuklighet i ARC eller astma sågs generellt, men däremot en ökning av astmabesvär efter kontakt med pollen och/eller pälsdjur. En interaktion vid sensibilisering mot björk och andra allergen (katt, timotej) har diskuterats [121]. Exponering för höga pollenhalter under graviditeten hade ingen större betydelse [122], viktigare riskfaktor var förekomst av pollenallergi hos modern (och detta framförallt för pojkar beträffande sensibilisering) [123].

Barn som är uppvuxna på bondgård med boskap har visat mindre tecken på sensibilisering mot pollen och sjuklighet i ARC. De exponeras för höga halter pollenallergen året runt i ladugården, vilket i kombination med ökad exponering för mikrober från boskap har föreslagits initiera ökad tolerans mot pollen [124, 125].

Risk för sensibilisering mot pollen kan öka vid samtidig exponering för luftföroreningar hos vissa individer [4, 103], se även avsnitt om luftföroreningar).

Vid AE (atopiskt eksem) hos barn kan ses en hög prevalens av sensibilisering mot allergen i både inomhus- och utomhusmiljö. Risken ökar vid försämrad hudbarriär med transepidermala vattenförluster [126]. Hereditet för atopi och AE ökar, förutom risken för tidigare debut av AE, även risken för sensibilisering mot luftburna allergen upp till 7 års ålder [127].

För barn med allergisk rinit och pollenallergi kan behandling med subcutan specifik immunoterapi (SCIT) under 3 år minska risken för senare astmautveckling upp till 7 år efter

avslutad behandling [128].

Kostfaktorer av betydelse för uppkomst av allergisjukdom hos barn

För att försöka minska risken för allergisjukdom hos småbarn har det sedan ca 20 år funnits råd och rekommendationer om amning och introduktion av mat. Allteftersom forskningen gått framåt har dessa råd till viss del ändrats. Detta har ibland skapat osäkerhet och förvirring hos både personal och föräldrar. I detta sammanhang är det också viktigt att skilja på allmänna rekommendationer kring småbarns uppfödning och rekommendationer för att minska risken för allergisjukdom under småbarnsåren.

Mors kost under graviditet och amning

Det finns inga belägg för att den blivande eller ammande mamman ska undvika något födoämne för att minska risken för allergisjukdom hos barnet. Under både graviditet och amning kan mamman äta det hon



tål och mår bra av [129]. Senare tids forskning pekar istället ut kost som en möjlig friskfaktor. Ett exempel på detta är regelbundet intag av fisk som verkar ha gynnsamma effekter i detta sammanhang [130, 131].

Betydelsen av fiskolja [130, 132, 133], antioxidanter [134, 135] samt tillförsel av probiotika [136, 137] för att förebygga allergi kan inte bedömas i dagsläget.

Mat under spädbarnstiden

Helamning rekommenderas de första 4-6 månaderna (ESPGAN, ESPACI) men amningens effekt på astma och allergiutveckling är generellt svår att utvärdera eftersom både ärftliga och socio-ekonomiska faktorer påverkar hur länge mödrar kan och vill amma.

Bröstmjök ger visst skydd mot infektioner, och kan minska risken för infektionsutlösta obstruktiva luftrörsbesvär [44, 138, 139]. Denna effekt har rapporterats kvarstå upp till 4 års ålder [140].

Vad gäller eksem är resultaten av olika studier motsägelsefulla. Det finns studier som rapporterar att amning minskar risken för eksem [141-143], medan andra inte finner någon riskminskande effekt [144-147]. Det finns till och med studier som rapporterat att lång bröstuppfödning ökar risken för eksem [148, 149]. Sett på 5-7 års sikt tycks amning inte minska risken för eksem eller allergisk sjukdom [139, 146]. Konklusionen i en "state-of-the-art"-artikel från 2009 är att amning inte ger något långsiktigt skydd mot allergiutveckling [150].

Om mamman inte ammar helt under de första månaderna kan i flertalet fall vanliga tillägg ges utan att det ökar risken för allergisjukdom. För en minoritet av barnen med hög ärftlig benägenhet, dvs med två familjemedlemmar med omfattande och behandlingskrävande allergisk sjukdom (ej enbart pollensnuva), har uppfödning med specialersättningar (s.k. hydrolysat) under 4-6 månader jämfört med uppfödning med vanligt tillägg visat något mindre förekomst av eksem men ej säkert födoämnesallergi upp till tre års ålder [151]. Såväl denna som många andra studier av hypoallergena tillägg vid prevention har metodologiska problem vilket försvagar bevisgraden [152].

Det finns numera en handfull produkter med olika proteinbas och hydrolyseringsgrad och skillnaden mellan produkternas skyddsgrad är svår att värdera. Den tyska GINI studien rapporterar dock en viss ökad skyddseffekt på kort sikt mot eksem av mer högradigt hydrolyserade ersättningar [151], men inte vid långtidsuppföljning [153].

Hydrolyserade tillägg i förebyggande syfte betalas av familjen själv. Tilläggen är ibland svåra att ge pga smaken. Nackdelarna måste beaktas i rådgivningen och vägas mot förväntad nytta.

Småbarnsmat

Det finns inga belägg att senarelagd introduktion eller undvikande av vissa livsmedel såsom ägg, fisk och jordnötter minskar risken för uppkomst av astma och allergi hos barnet.

Smakportioner kan därför börja ges i enlighet med barnhälsovårdens generella rekommendationer vid 4-6 månader. Senare tids forskning pekar också ut vissa kostfaktorer som en möjlig friskfaktor. Ett exempel



på detta är regelbundet intag av fisk som verkar ha gynnsamma effekter i detta sammanhang [154, 155].

Betydelsen av att tillföra olika kosttillskott (fetsyror, probiotika och vitaminer) utvärderas för närvarande vetenskapligt. Deras eventuella effekt för att minska risken för allergisjukdom är ännu inte klarlagd [156].

Referenser

Anderson HR, Ruggles R, Strachan DP, Austin JB, Burr M, Jeffs D, et al. Trends in prevalence of symptoms of asthma, hay fever, and eczema in 12-14 year olds in the British Isles, 1995-2002: questionnaire survey. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004 May 1;328(7447):1052-3.

Zollner IK, Weiland SK, Piechotowski I, Gabrio T, von Mutius E, Link B, et al. No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitisation among children in Germany: 1992-2001. *Thorax*. 2005 Jul;60(7):545-8.

Ober C, Thompson EE. Rethinking genetic models of asthma: the role of environmental modifiers. *Current opinion in immunology*. 2005 Dec;17(6):670-8.

Melen E, Nyberg F, Lindgren CM, Berglund N, Zucchelli M, Nordling E, et al. Interactions between glutathione S-transferase P1, tumor necrosis factor, and traffic-related air pollution for development of childhood allergic disease. *Environmental health perspectives*. 2008 Aug;116(8):1077-84.

Gilliland FD, Li YF, Saxon A, Diaz-Sanchez D. Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomised, placebo-controlled crossover study. *Lancet*. 2004 Jan 10;363(9403):119-25.

Gilliland FD, Li YF, Dubeau L, Berhane K, Avol E, McConnell R, et al. Effects of glutathione S-transferase M1, maternal smoking during pregnancy, and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002 Aug 15;166(4):457-63.

Zambelli-Weiner A, Ehrlich E, Stockton ML, Grant AV, Zhang S, Levett PN, et al. Evaluation of the CD14/-260 polymorphism and house dust endotoxin exposure in the Barbados Asthma Genetics Study. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005 Jun;115(6):1203-9.

Bieli C, Eder W, Frei R, Braun-Fahrlander C, Klimecki W, Waser M, et al. A polymorphism in CD14 modifies the effect of farm milk consumption on allergic diseases and CD14 gene expression. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007 Dec;120(6):1308-15.

Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF, Jr., Hartert TV. Bronchiolitis to asthma: a review and call for studies of gene-virus interactions in asthma causation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007 Jan 15;175(2):108-19.

Miller RL, Ho SM. Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008 Mar 15;177(6):567-73.

Epigenetik ett forskningsområde – länkar samman arv och miljö. *Lakartidningen*. 2008;105(34):2232-36.

Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ (Clinical research ed)*. 1989 Nov 18;299(6710):1259-60.

Kramer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet*. 1999 Feb 6;353(9151):450-4.

Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *The New England journal of medicine*. 2000 Aug 24;343(8):538-43.

Caudri D, Wijga A, Scholtens S, Kerkhof M, Gerritsen J, Ruskamp JM, et al. Early daycare is associated with an increase in airway symptoms in early childhood but is no protection against asthma or atopy at 8 years. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009 Sep 15;180(6):491-8.

von Mutius E. Allergies, infections and the hygiene hypothesis--the epidemiological evidence. *Immunobiology*. 2007;212(6):433-9.

Schaub B, Lauener R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006



May;117(5):969-77; quiz 78.

Garn H, Renz H. Epidemiological and immunological evidence for the hygiene hypothesis. *Immunobiology*. 2007;212(6):441-52.

von Mutius E, Illi S, Hirsch T, Leupold W, Keil U, Weiland SK. Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in children. *Eur Respir J*. 1999 Jul;14(1):4-11.

Calvani M, Jr., Alessandri C, Bonci E. Fever episodes in early life and the development of atopy in children with asthma. *Eur Respir J*. 2002 Aug;20(2):391-6.

Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000 Feb 12;320(7232):412-7.

von Mutius E. Infection: friend or foe in the development of atopy and asthma? The epidemiological evidence. *Eur Respir J*. 2001 Nov;18(5):872-81.

Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *The New England journal of medicine*. 2002 Sep 19;347(12):869-77.

Johnston NW, Sears MR. Asthma exacerbations . 1: epidemiology. *Thorax*. 2006 Aug;61(8):722-8.

Szeffer SJ. Asthma exacerbations: putting a lid on the volcano. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Oct;122(4):697-9.

Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, Hoover GE, Zambrano JC, Hayden FG, et al. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999 Mar;159(3):785-90.

Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Osterback R, van den Hoogen B, Osterhaus AD, et al. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerging infectious diseases*. 2004 Jun;10(6):1095-101.

Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005 Jan 15;171(2):137-41.

Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Remes S. Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy. *Pediatric pulmonology*. 2004 Aug;38(2):155-60.

Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*. 2008 Oct;32(4):1096-110.

Bont L, Aalderen WM, Kimpen JL. Long-term consequences of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Paediatric respiratory reviews*. 2000 Sep;1(3):221-7.

Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999 Aug 14;354(9178):541-5.

Lemanske RF, Jr., Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005 Sep;116(3):571-7.

Goksor E, Amark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. Asthma symptoms in early childhood--what happens then? *Acta Paediatr*. 2006 Apr;95(4):471-8.

Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, Posthuma D, Skytthe A, Kyvik KO, et al. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009 Jun 15;179(12):1091-7.

Stensballe LG, Simonsen JB, Thomsen SF, Larsen AM, Lysdal SH, Aaby P, et al. The causal direction in the association between respiratory syncytial virus hospitalization and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009 Jan;123(1):131-7 e1.

Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CK, Montefort S, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet*. 2008 Sep



20;372(9643):1039-48.

Lawrence J, Moore E, Port L, Danchin M, Connell T. Paracetamol as a risk factor for allergic disorders. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):119; author reply 20-1.

Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Headley JE, Stratton FD, Jones RW, et al. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2005 Jan;35(1):18-25.

Marra F, Lynd L, Coombes M, Richardson K, Legal M, Fitzgerald JM, et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2006 Mar;129(3):610-8.

Marra F, Marra CA, Richardson K, Lynd LD, Kozyrskyj A, Patrick DM, et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics*. 2009 Mar;123(3):1003-10.

Thomas M, Custovic A, Woodcock A, Morris J, Simpson A, Murray CS. Atopic wheezing and early life antibiotic exposure: a nested case-control study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006 May;17(3):184-8.

Kummeling I, Stelma FF, Dagnelie PC, Snijders BE, Penders J, Huber M, et al. Early life exposure to antibiotics and the subsequent development of eczema, wheeze, and allergic sensitization in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics*. 2007 Jan;119(1):e225-31.

Alm B, Erdes L, Mollborg P, Pettersson R, Norvenius SG, Aberg N, et al. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing. *Pediatrics*. 2008 Apr;121(4):697-702.

Kusel MM, de Klerk N, Holt PG, Sly PD. Antibiotic use in the first year of life and risk of atopic disease in early childhood. *Clin Exp Allergy*. 2008 Dec;38(12):1921-8.

Rousseau MC, Parent ME, St-Pierre Y. Potential health effects from non-specific stimulation of the immune function in early age: the example of BCG vaccination. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Aug;19(5):438-48.

Rosenlund H, Bergstrom A, Alm JS, Swartz J, Scheynius A, van Hage M, et al. Allergic disease and atopic sensitization in children in relation to measles vaccination and measles infection. *Pediatrics*. 2009 Mar;123(3):771-8.

Paunio M, Heinonen OP, Virtanen M, Leinikki P, Patja A, Peltola H. Measles history and atopic diseases: a population-based cross-sectional study. *Jama*. 2000 Jan 19;283(3):343-6.

Hviid A, Melbye M. Measles-mumps-rubella vaccination and asthma-like disease in early childhood. *American journal of epidemiology*. 2008 Dec 1;168(11):1277-83.

McDonald KL, Huq SI, Lix LM, Becker AB, Kozyrskyj AL. Delay in diphtheria, pertussis, tetanus vaccination is associated with a reduced risk of childhood asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Mar;121(3):626-31.

Ryan EJ, McNeela E, Pizza M, Rappuoli R, O'Neill L, Mills KH. Modulation of innate and acquired immune responses by *Escherichia coli* heat-labile toxin: distinct pro- and anti-inflammatory effects of the nontoxic AB complex and the enzyme activity. *J Immunol*. 2000 Nov 15;165(10):5750-9.

Nilsson L, Kjellman NI, Björkstén B. Allergic disease at the age of 7 years after pertussis vaccination in infancy: results from the follow-up of a randomized controlled trial of 3 vaccines. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2003 Dec;157(12):1184-9.

Spycher BD, Silverman M, Egger M, Zwahlen M, Kuehni CE. Routine vaccination against pertussis and the risk of childhood asthma: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2009 Mar;123(3):944-50.

Gruber C, Warner J, Hill D, Bauchau V. Early atopic disease and early childhood immunization--is there a link? *Allergy*. 2008 Nov;63(11):1464-72.

Palmqvist M, Pettersson K, Sjostrand M, Andersson B, Lowhagen O, Lotvall J. Mild experimental exacerbation of asthma induced by individualised low-dose repeated allergen exposure. A double-blind evaluation. *Respiratory medicine*. 1998 Oct;92(10):1223-30.

Almqvist C, Wickman M, Perfetti L, Berglund N, Renstrom A, Hedren M, et al. Worsening of asthma in children allergic to cats, after indirect exposure to cat at school. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001 Mar;163(3 Pt 1):694-8.

Millqvist E, Johansson A, Mansson T, Bende M. A prospective study of allergy development in 158 children and 128 adults with new extensive



exposure to furred animals. *Clin Exp Allergy*. 2007 Jun;37(6):948-53.

Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Björkstén B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy*. 1999 May;29(5):611-7.

Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001 Oct;108(4):509-15.

Nafstad P, Magnus P, Gaarder PI, Jaakkola JJ. Exposure to pets and atopy-related diseases in the first 4 years of life. *Allergy*. 2001 Apr;56(4):307-12.

Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *Jama*. 2002 Aug 28;288(8):963-72.

Almqvist C, Egmar AC, van Hage-Hamsten M, Berglind N, Pershagen G, Nordvall SL, et al. Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003 Apr;111(4):800-6.

Nafstad P, Brunekreef B, Skrandal A, Nystad W. Early respiratory infections, asthma, and allergy: 10-year follow-up of the Oslo Birth Cohort. *Pediatrics*. 2005 Aug;116(2):e255-62.

Arshad SH. Pets and atopic disorders in infancy. *The British journal of clinical practice*. 1991 Summer;45(2):88-9.

von Mutius E, Radon K. Living on a farm: impact on asthma induction and clinical course. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2008 Aug;28(3):631-47, ix-x.

Ege MJ, Bieli C, Frei R, van Strien RT, Riedler J, Ublagger E, et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006 Apr;117(4):817-23.

Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet*. 1999 May 1;353(9163):1485-8.

Floistrup H, Swartz J, Bergstrom A, Alm JS, Scheynius A, van Hage M, et al. Allergic disease and sensitization in Steiner school children. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006 Jan;117(1):59-66.

Adlerberth I, Carlsson B, de Man P, Jalil F, Khan SR, Larsson P, et al. Intestinal colonization with Enterobacteriaceae in Pakistani and Swedish hospital-delivered infants. *Acta paediatrica Scandinavica*. 1991 Jun-Jul;80(6-7):602-10.

Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy*. 2007 Nov;62(11):1223-36.

Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr*. 2009 Feb;98(2):229-38.

Hakansson S, Kallen K. Caesarean section increases the risk of hospital care in childhood for asthma and gastroenteritis. *Clin Exp Allergy*. 2003 Jun;33(6):757-64.

Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy*. 2008 Apr;38(4):634-42.

Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008 Apr;38(4):629-33.

Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML. Probiotics for treating eczema. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2008(4):CD006135.

Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Jan;121(1):116-21 e11.

Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML. Probiotics for the treatment of eczema: a systematic review. *Clin Exp Allergy*.



2009 Aug;39(8):1117-27.

Knackstedt MK, Hamelmann E, Arck PC. Mothers in stress: consequences for the offspring. *Am J Reprod Immunol*. 2005 Aug;54(2):63-9.

Larsson M, Hagerhed-Engman L, Sigsgaard T, Janson S, Sundell J, Bornehag CG. Incidence rates of asthma, rhinitis and eczema symptoms and influential factors in young children in Sweden. *Acta Paediatr*. 2008 Sep;97(9):1210-5.

Seegerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological bulletin*. 2004 Jul;130(4):601-30.

Marshall PS, O'Hara C, Steinberg P. Effects of seasonal allergic rhinitis on fatigue levels and mood. *Psychosomatic medicine*. 2002 Jul-Aug;64(4):684-91.

Bockelbrink A, Willich SN, Dirzus I, Reich A, Lau S, Wahn U, et al. Environmental noise and asthma in children: sex-specific differences. *J Asthma*. 2008 Nov;45(9):770-3.

Milam J, McConnell R, Yao L, Berhane K, Jerrett M, Richardson J. Parental stress and childhood wheeze in a prospective cohort study. *J Asthma*. 2008 May;45(4):319-23.

Arck PC, Slominski A, Theoharides TC, Peters EM, Paus R. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. *The Journal of investigative dermatology*. 2006 Aug;126(8):1697-704.

Chida Y, Hamer M, Steptoe A. A bidirectional relationship between psychosocial factors and atopic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychosomatic medicine*. 2008 Jan;70(1):102-16.

Liu LY, Coe CL, Swenson CA, Kelly EA, Kita H, Busse WW. School examinations enhance airway inflammation to antigen challenge. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002 Apr 15;165(8):1062-7.

Rylander E, Pershagen G, Eriksson M, Nordvall L. Parental smoking and other risk factors for wheezing bronchitis in children. *European journal of epidemiology*. 1993 Sep;9(5):517-26.

Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, Wright AL, Morgan WJ, Taussig L, et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tucson Children's Respiratory Study. *American journal of epidemiology*. 1999 Jun 1;149(11):1030-7.

Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH, Nafstad P, Bakkevig L. Perinatal risk factors for recurrent wheeze in early life. *Pediatr Allergy Immunol*. 1999 May;10(2):89-95.

Lannero E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respiratory research*. 2006;7:3.

Goksor E, Amark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. The impact of pre- and post-natal smoke exposure on future asthma and bronchial hyper-responsiveness. *Acta Paediatr*. 2007 Jul;96(7):1030-5.

Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ (Clinical research ed)*. 1996 May 11;312(7040):1195-9.

Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *The New England journal of medicine*. 2003 Oct 9;349(15):1414-22.

de Vries H, Engels R, Kremers S, Wetzels J, Mudde A. Parents' and friends' smoking status as predictors of smoking onset: findings from six European countries. *Health education research*. 2003 Oct;18(5):627-36.

Braback L, Kjellman NI, Sandin A, Bjorksten B. Atopy among schoolchildren in northern and southern Sweden in relation to pet ownership and early life events. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001 Feb;12(1):4-10.

Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U, et al. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy*. 1999 Mar;54(3):220-8.

Lannero E, Wickman M, van Hage M, Bergstrom A, Pershagen G, Nordvall L. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in



children. *Thorax*. 2008 Feb;63(2):172-6.

Henderson FW, Henry MM, Ivins SS, Morris R, Neebe EC, Leu SY, et al. Correlates of recurrent wheezing in school-age children. *The Physicians of Raleigh Pediatric Associates. American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995 Jun;151(6):1786-93.

Murray CS, Woodcock A, Smillie FI, Cain G, Kissen P, Custovic A. Tobacco smoke exposure, wheeze, and atopy. *Pediatric pulmonology*. 2004 Jun;37(6):492-8.

Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest*. 2005 Feb;127(2):502-8.

Schildcrout JS, Sheppard L, Lumley T, Slaughter JC, Koenig JQ, Shapiro GG. Ambient air pollution and asthma exacerbations in children: an eight-city analysis. *American journal of epidemiology*. 2006 Sep 15;164(6):505-17.

Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *The New England journal of medicine*. 2004 Sep 9;351(11):1057-67.

Nordling E, Berglind N, Melen E, Emenius G, Hallberg J, Nyberg F, et al. Traffic-related air pollution and childhood respiratory symptoms, function and allergies. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2008 May;19(3):401-8.

Brauer M, Hoek G, Smit HA, de Jongste JC, Gerritsen J, Postma DS, et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J*. 2007 May;29(5):879-88.

Jerrett M, Shankardass K, Berhane K, Gauderman WJ, Kunzli N, Avol E, et al. Traffic-related air pollution and asthma onset in children: a prospective cohort study with individual exposure measurement. *Environmental health perspectives*. 2008 Oct;116(10):1433-8.

Salam MT, Lin PC, Avol EL, Gauderman WJ, Gilliland FD. Microsomal epoxide hydrolase, glutathione S-transferase P1, traffic and childhood asthma. *Thorax*. 2007 Dec;62(12):1050-7.

Bornehag CG, Blomquist G, Gyntelberg F, Jarvholm B, Malmberg P, Nordvall L, et al. Dampness in buildings and health. Nordic interdisciplinary review of the scientific evidence on associations between exposure to "dampness" in buildings and health effects (NORDDAMP). *Indoor air*. 2001 Jun;11(2):72-86.

Bornehag CG, Sundell J, Bonini S, Custovic A, Malmberg P, Skerfving S, et al. Dampness in buildings as a risk factor for health effects, EUROEXPO: a multidisciplinary review of the literature (1998-2000) on dampness and mite exposure in buildings and health effects. *Indoor air*. 2004 Aug;14(4):243-57.

Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy*. 1998 Jun;28 Suppl 2:3-10.

Lindfors A, Wickman M, Hedlin G, Pershagen G, Rietz H, Nordvall SL. Indoor environmental risk factors in young asthmatics: a case-control study. *Archives of disease in childhood*. 1995 Nov;73(5):408-12.

Lindfors A, van Hage-Hamsten M, Rietz H, Wickman M, Nordvall SL. Influence of interaction of environmental risk factors and sensitization in young asthmatic children. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1999 Oct;104(4 Pt 1):755-62.

Nafstad P, Oie L, Mehl R, Gaarder PI, Lodrup-Carlsen KC, Botten G, et al. Residential dampness problems and symptoms and signs of bronchial obstruction in young Norwegian children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998 Feb;157(2):410-4.

Wever-Hess J, Kouwenberg JM, Duiverman EJ, Hermans J, Wever AM. Risk factors for exacerbations and hospital admissions in asthma of early childhood. *Pediatric pulmonology*. 2000 Apr;29(4):250-6.

Kulig M, Klettke U, Wahn V, Forster J, Bauer CP, Wahn U. Development of seasonal allergic rhinitis during the first 7 years of life. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000 Nov;106(5):832-9.

Ghunaim N, Wickman M, Almqvist C, Soderstrom L, Ahlstedt S, van Hage M. Sensitization to different pollens and allergic disease in 4-year-old Swedish children. *Clin Exp Allergy*. 2006 Jun;36(6):722-7.

Suoniemi I, Bjorksten F, Haahtela T. Dependence of immediate hypersensitivity in the adolescent period on factors encountered in infancy.



Allergy. 1981 May;36(4):263-8.

Bjorksten F, Suoniemi I, Koski V. Neonatal birch-pollen contact and subsequent allergy to birch pollen. *Clinical allergy*. 1980 Sep;10(5):585-91.

Businco L, Cantani A, Farinella F, Businco E. Month of birth and grass pollen or mite sensitization in children with respiratory allergy: a significant relationship. *Clinical allergy*. 1988 May;18(3):269-74.

Schafer T, Przybilla B, Ring J, Kunz B, Greif A, Uberla K. Manifestation of atopy is not related to patient's month of birth. *Allergy*. 1993 May;48(4):291-4.

Nilsson L, Bjorksten B, Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, Kjellman NI. Season of birth as predictor of atopic manifestations. *Archives of disease in childhood*. 1997 Apr;76(4):341-4.

Kihlstrom A, Lilja G, Pershagen G, Hedlin G. Exposure to birch pollen in infancy and development of atopic disease in childhood. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002 Jul;110(1):78-84.

Kihlstrom A, Lilja G, Pershagen G, Hedlin G. Exposure to high doses of birch pollen during pregnancy, and risk of sensitization and atopic disease in the child. *Allergy*. 2003 Sep;58(9):871-7.

Kihlstrom A, Lilja G, Pershagen G, Hedlin G. Maternal pollen allergy may be more important than birch pollen exposure during pregnancy for atopic airway disease in the child. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004 Dec;15(6):497-505.

Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy*. 1999 Jan;29(1):28-34.

Sudre B, Vacheyrou M, Braun-Fahrlander C, Normand AC, Waser M, Reboux G, et al. High levels of grass pollen inside European dairy farms: a role for the allergy-protective effects of environment? *Allergy*. 2009 Jul;64(7):1068-73.

Boralevi F, Hubiche T, Leaute-Labreze C, Saubusse E, Fayon M, Roul S, et al. Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants - determining the role of epidermal barrier impairment. *Allergy*. 2008 Feb;63(2):205-10.

Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Sensitization to food and airborne allergens in children with atopic dermatitis followed up to 7 years of age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003 Dec;14(6):448-52.

Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007 Aug;62(8):943-8.

Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2006;3:CD000133.

Willers SM, Devereux G, Craig LC, McNeill G, Wijga AH, Abou El-Magd W, et al. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax*. 2007 Sep;62(9):773-9.

Romieu I, Torrent M, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Ribas-Fito N, Anto JM, et al. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy. *Clin Exp Allergy*. 2007 Apr;37(4):518-25.

Calvani M, Alessandri C, Sopo SM, Panetta V, Pingitore G, Tripodi S, et al. Consumption of fish, butter and margarine during pregnancy and development of allergic sensitizations in the offspring: role of maternal atopy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006 Mar;17(2):94-102.

Furuhjelm C, Warstedt K, Larsson J, Fredriksson M, Bottcher MF, Falth-Magnusson K, et al. Fish oil supplementation in pregnancy and lactation may decrease the risk of infant allergy. *Acta Paediatr*. 2009 Sep;98(9):1461-7.

Martindale S, McNeill G, Devereux G, Campbell D, Russell G, Seaton A. Antioxidant intake in pregnancy in relation to wheeze and eczema in the first two years of life. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005 Jan 15;171(2):121-8.

Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *The American journal of clinical nutrition*. 2007 Mar;85(3):853-9.



Barnallergisektionens stencilkommitté ansvarar för denna text. Vid frågor kontakta sektionens sekreterare.

Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Bjorksten B, et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007 May;119(5):1174-80.

Kukkonen K, Savilahti E, Haahela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007 Jan;119(1):192-8.

Kull I, Wickman M, Lilja G, Nordvall SL, Pershagen G. Breast feeding and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort study. *Archives of disease in childhood*. 2002 Dec;87(6):478-81.

Elliott L, Henderson J, Northstone K, Chiu GY, Dunson D, London SJ. Prospective study of breast-feeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Jul;122(1):49-54, e1-3.

Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004 Oct;114(4):755-60.

Kull I, Bohme M, Wahlgren CF, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005 Sep;116(3):657-61.

Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shapiro S, et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. *Jama*. 2001 Jan 24-31;285(4):413-20.

Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A, Koletzko S, Gruebl A, von Berg A, et al. Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life--results from the GINI-birth cohort study. *The Journal of pediatrics*. 2004 May;144(5):602-7.

Hagendorens MM, Bridts CH, Lauwers K, van Nuijs S, Ebo DG, Vellinga A, et al. Perinatal risk factors for sensitization, atopic dermatitis and wheezing during the first year of life (PIPO study). *Clin Exp Allergy*. 2005 Jun;35(6):733-40.

Snijders BE, Thijs C, Dagnelie PC, Stelma FF, Mommers M, Kummeling I, et al. Breast-feeding duration and infant atopic manifestations, by maternal allergic status, in the first 2 years of life (KOALA study). *The Journal of pediatrics*. 2007 Oct;151(4):347-51, 51 e1-2.

Mihirshahi S, Ampon R, Webb K, Almqvist C, Kemp AS, Hector D, et al. The association between infant feeding practices and subsequent atopy among children with a family history of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2007 May;37(5):671-9.

Alm B, Aberg N, Erdes L, Mollborg P, Pettersson R, Norvenius SG, et al. Early introduction of fish decreases the risk of eczema in infants. *Archives of disease in childhood*. 2009 Jan;94(1):11-5.

Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, Bergmann KE, Kujat J, Dudenhausen JW, et al. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 2002 Feb;32(2):205-9.

Pesonen M, Kallio MJ, Ranki A, Siimes MA. Prolonged exclusive breastfeeding is associated with increased atopic dermatitis: a prospective follow-up study of unselected healthy newborns from birth to age 20 years. *Clin Exp Allergy*. 2006 Aug;36(8):1011-8.

Grimshaw KE, Allen K, Edwards CA, Beyer K, Boulay A, van der Aa LB, et al. Infant feeding and allergy prevention: a review of current knowledge and recommendations. A EuroPrevall state of the art paper. *Allergy*. 2009 Oct;64(10):1407-16.

von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, Laubereau B, Grubl A, Wichmann HE, et al. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007 Mar;119(3):718-25.

Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2006(4):CD003664.

von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, Link E, Bollrath C, Brockow I, et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Jun;121(6):1442-7.

Kull I, Bergstrom A, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during



Område A. Allmänt

Faktorer av betydelse för uppkomsten av astma och allergisjukdom hos barn

Rev: 2010

Giltig 3 år

Barnallergisektionens stencilkommitté ansvarar för denna text. Vid frågor kontakta sektionens sekreterare.

childhood. Allergy. 2006 Aug;61(8):1009-15.

Wennergren G. What if it is the other way around? Early introduction of peanut and fish seems to be better than avoidance. Acta Paediatr. 2009 Jul;98(7):1085-7.

Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2007(4):CD006475.