

Amming og atopi

– har spedbarn som får brystmelk
mindre risiko for allergi og atopisk sykdom?

Prosjektoppgave for stud.med. Christine Chiu
Kull V03, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo
Mars 2008
Veileder: Petter Gjersvik



Foto: Sosial- og helsedirektoratet

Innhold

1	ABSTRACT	3
2	INNLEDNING	4
3	METODE	5
4	BAKGRUNN.....	6
4.1	DEFINISJONER.....	6
4.2	GENETISKE FORHOLD	8
4.3	IMMUNAPPARATETS MODNING OG PÅVIRKNING AV INFEKSJONER.....	8
4.4	IGE-ALLERGI (STRAKSALLERGI).....	10
4.5	MORSMELK.....	10
4.6	ALLERGENER I BRYSTMELK.....	11
4.7	INTRODUKSJON AV FAST FØDE	11
4.8	IMMUNMODULASJON – PROBIOTIKA.....	11
5	RESULTAT AV LITTERATURSØK.....	12
5.1	STUDIER SOM VISER AT AMMING BESKYTTER MOT UTVIKLINGEN AV ATOPI..	12
5.2	STUDIER SOM VISER INGEN EFFEKT ELLER AT AMMING KAN ØKE RISIKOEN FOR UTVIKLINGEN AV ATOPI	15
6	DISKUSJON	16
6.1	AMERIKANSKE ANBEFALINGER	18
6.2	NORSKE ANBEFALINGER.....	19
7	REFERANSER.....	20

1 Abstract

Breastfeeding and atopy

– does breastmilk reduce the risk of developing allergy and atopic disease?

Background:

Atopic eczema is a chronic relapsing inflammatory skin disorder that often presents as the first clinical manifestation of atopy in infants. As many as 80 % of infants with eczema will at some point develop other atopic diseases such as allergies, rhinoconjunctivitis or asthma. There seems to have been an increase in the prevalence of atopic eczema the last three decades, and in industrialized countries the prevalence is over 20 %. This rise in prevalence cannot be explained by genetics alone, but seems to be attributed to changes in lifestyle, nutrition and other environmental factors.

Purpose:

To investigate if breastfeeding reduces the risk of developing atopic disease.

Method:

Literature study based on searches in Pubmed using breastfeeding, breast-feeding, breast-milk, breastmilk, human milk, humanmilk, infant feeding, lactation, and allergy, atopy, atopic disease, atopic dermatitis, atopic eczema, asthma, dermatitis, eczema as search words.

Results:

Five prospective cohort studies, two retrospective studies and two large systematic reviews where breastfeeding reduced the risk of developing atopic disease, were identified. Although these studies could document an effect among infants in high risk for atopic disease when breastfed for more than four months, three other studies where breastfeeding increased the risk of atopic disease, were identified. In one study breastfeeding reduced the incidence of atopic disease before age 7, but increased the risk from 7 to 44 years of age.

Interpretation:

Studies on the effect of breastfeeding are conflicting. Most studies indicate that breastfeeding reduces the risk of atopic disease, although some indicates that breastfeeding in fact increases the risk of atopy. Long-term studies are lacking.

2 Innledning

Atopisk eksem, astma og allergisk rhinokonjunktivitt betegnes atopiske sykdommer. Atopi betegner en persons disposisjon for å bli sensitivisert (bli allergisk) og danne IgE-antistoffer mot antigener som vi normalt finner i miljøet rundt oss. Det kan se ut som at atopisk eksem er en forløper for annen atopisk sykdom. Opptil 80 % av barn med atopisk eksem vil i løpet av barndommen i tillegg utvikle en form for allergi, høysnue eller astma (1).

Mye tyder på at forekomsten av atopisk sykdom har økt de siste 30 årene. Blant amerikanske barn opptil 4 år gamle har prevalensen av astma økt med fra 30,7 per 1000 til 53,8 per 1000 på 10 år, mens prevalensen av atopisk eksem har tredoblet seg de siste 30 årene (2). Livstidsprevalensen for å få atopisk eksem i industrialiserte land er nå over 20 %. Atopisk sykdom har blitt et så stort helseproblem verden over at mange omtaler det som en pandemi (3).

Patogenesen til atopisk eksem er kompleks og fortsatt ikke fullstendig klarlagt. Insidensen av atopisk eksem er betydelig økt i familier der det allerede er en opphopning av atopi og allergi. Mye tyder derfor på at arv er en viktig faktor for utviklingen av allergiske sykdommer (4). Et barn med en slik familiær atopi disposisjon har en signifikant økt risiko for selv å utvikle atopisk eksem. Allikevel har de fleste barn med astma ikke en slik arvelig disposisjon (5). Noe annet må derfor også påvirke utviklingen av allergisk sykdom i tillegg til genetikk.

Det har i lang tid vært diskusjoner om amming kan påvirke utviklingen av atopi eller ikke. Allerede i 1939 rapporterte Grulee & Stanford at barn som ble ammet hadde en signifikant lavere insidens av eksem enn dem som ble matet med flaske (6). Senere studier har vist motstridende resultater. Noen har vist positiv effekt av amming på utvikling av atopi, mens andre har vist at amming gir økt risiko for å utvikle astma og eksem.

Denne oppgaven består av en innledende del der jeg kort tar for meg de ulike begreper og fenomener knyttet til atopi, allergi og morsmelk. Deretter drøftes hygienehypotesen kort og tilslutt gis en liten oppsummering om generell immunologi knyttet til allergibegrepet. I kapittel 4.1 tar jeg så for meg alle aktuelle originalartikler og metaanalyser som viser en beskyttende effekt av amming, mens studier der amming ikke har noen effekt på utviklingen av atopi, eller som øker risikoen for utviklingen av slik sykdom, er omtalt i kapittel 4.2. Tilslutt diskuteres studiene, deres svakheter og resultater, og det gis en oppsummering av amerikanske og norske anbefalinger.

3 Metode

Som grunnlag for første del av besvarelsen brukte jeg biblioteket for medisin og helsefag til å finne anerkjente lærebøker om atopisk eksem, astma, allergi, immunologi og patologi. Jeg gjorde søk i Pubmed for å finne svar på spørsmål vedrørende epidemiologi av atopisk eksem og astma. Følgende søkeord ble benyttet: "prevalence" or "incidence" or "epidemiology" and "atopic dermatitis" and "increasing". Andre søk i Pubmed var "atopic dermatitis" and "definition", og på "Hanifin or Rajka" and "criteria". Artikkelen med Hanifin & Rajkas kriterier hadde jeg ikke tilgjengelig fulltekst, men jeg fant kriteriene i andre artikler.

Artiklene ble deretter selektert på grunnlag av følgende kriterier: Artikler publisert fra 2000 til 2008, engelsk eller skandinavisk språk og studier på mennesker. Artikler som ikke var fra vestlige land ble ekskludert. Enkelte artikler ble også identifisert gjennom referanser funnet i systematiske oversiktsartikler som ble identifisert ved hovedsøket. Jeg gjorde dessuten søk på enkelte definisjoner i Google, deriblant atopisk eksem, astma, atopi og probiotika. Jeg gjorde også søk i Tidsskrift for Den norske legeförening med søkeordene atopi og morsmelk.

Som grunnlag for andre del av besvarelsen, dvs. problemstillingen "reduserer amming utviklingen av allergi og atopisk sykdom?" søkte jeg etter litteratur i Pubmed med søkeordene "breastfeeding", "breast-feeding", "breast-milk", "breastmilk", "human milk", "humanmilk", "infant feeding", "lactation" versus helseeffekter: "Allergy", "atopy", "atopic disease", "atopic dermatitis", "atopic eczema", "asthma", "dermatitis", "eczema".

Jeg valgte ut artikler publisert etter år 2000, studier som var utført på mennesker og skrevet på engelsk, norsk, dansk eller svensk. Videre utvelgelse av artikler ble gjort på bakgrunn av en gjennomgang av sammendragene, og deretter valgt på grunnlag av relevans og en kritisk vurdering av materiale og metode. Artikler som manglet data om eksposisjon eller helseeffekter, studier på enkeltkasus og studier fra utviklingsland ble ekskludert. Enkelte begrensninger ble til en viss grad også gjort i forhold til hvilke tidsskrifter biblioteket abonnerer på.

4 Bakgrunn

4.1 Definisjoner

Diagnostikk av allergisk sykdom er til en viss grad basert på subjektive symptomer og den kliniske utviklingen av sykdommen. Personer med allergi reagerer ikke alltid positivt på en allergitest (prikktest), og mange individer med positiv prikktest får ikke nødvendigvis symptomer på allergisk sykdom (7). Det kan derfor være vanskelig å fastslå om det virkelig er allergisk sykdom det er snakk om.

Prikktest: En vanlig og meget hyppig brukt allergitest. Prikktesten utføres ved at et vannoppløst allergenekstrakt prikkes inn i huden. Dersom IgE-antistoffer mot det aktuelle allergenet sitter på mastcellene, vil det innen 15 minutter dannes en hevelse i huden. For at reaksjonen skal være positiv, må hevelsen være over 3 mm (8).

Johansson og medarbeidere har gitt en oversikt over aktuell nomenklatur for allergisk sykdom (9):

Hypersensitivitet: Objektivt reproducerbare symptomer og tegn igangsatt av eksposisjon for en definert stimulus ved en dose som er tolerert av normale personer.

Allergi: Overfølsomhetsreaksjon mot ikke-infeksiøse stoffer fra miljøet, initiert av en spesifikk immunologisk mekanisme. Kan være IgEmediert eller ikke-IgE-mediert.

Atopi: En persons og/eller en families tendens, vanligvis i barndommen eller ungdomsårene, til å bli sensitivisert og til å produsere IgE-antistoffer som respons til kontakt med vanlige antigener, vanligvis proteiner. Som en konsekvens kan disse personene utvikle typiske symptomer på astma, rhinokonjunktivitt eller eksem. Begrepet atopi bør bare brukes til å beskrive den genetiske predisposisjonen for å bli IgE-sensitisert mot allergener som er vanlig i miljøet rundt oss, som alle eksponeres for, men som de fleste vanligvis ikke har en forlenget IgE-antistoffrespons mot. Begrepet atopi bør ikke brukes før IgE-sensitivitet er dokumentert ved å påvise IgE-antistoffer i serum eller ved en positiv prikktest.

Dermatitt: En lokal inflammasjon av huden

Eksem: En inflammatorisk reaksjon i huden som kan fremkalles av en rekke indre og ytre påvirkninger (10). Eksem skal etter de nye retningslinjene erstatte den tidligere terminologien; atopisk eksem/dermatitt syndrom (AEDS). Så lenge den immunologiske mekanismen for eksemet er uklar, skal det refereres til eksem og ikke atopisk eksem. Eksem kan være IgE-mediert (atopisk eksem) eller ikke IgE-mediert (ikke atopisk eksem). I kroniske tilfeller kan inflammasjonen være mindre påvirket av IgE antistoffer, men dominert av lymfocytter.

Astma: En kronisk inflammatorisk forstyrrelse i luftveiene som involverer celler og løselige faktorer. Dette forårsaker gjentatte episoder med pipelyder (wheezing), pustevansker, tungpustenhet og hoste, spesielt om natten og/eller tidlig om morgenen. Symptomene er vanligvis assosiert med en omfattende, men variabel forsnevring av luftveiene. Denne forsnevringen kan delvis reverseres, enten spontant eller som følge av behandling (11). Astma er et resultat av en rekke immunologiske reaksjoner, som i de fleste tilfeller er initiert av IgE-antistoffer. Tilstanden forårsaker også økt bronkial hyperreaktivitet på flere andre stimuli.

Atopisk eksem (atopisk dermatitt): En kronisk, ofte tilbakevendende, kløende dermatitt med en typisk fleksural distribuering, tidlig debut, og med individuell og/eller familiær tendens til IgE-relaterte reaksjoner. I dag finnes det mange ulike kriterier for å diagnostisere atopisk eksem (12). I 1980 publiserte Hanifin & Rajka de første, men mye brukte diagnosekriterier (13) (tabell 1). Engelske dermatologer har siden videreutviklet disse kriteriene for at de lettere skulle kunne brukes i befolkningsundersøkelser og lignende (14) (tabell 2).

Tabell 1: Hanifin & Rajkas diagnosekriterier for atopisk eksem (13).

Hovedsymptomer

Tre av fire må være tilstede:

- A) Kløe
- B) Eksem i bøyесider hos voksne og i ansikt og på strekkesider hos barn
- C) Kronisk tilbakevendende eksemsykdom.
- D) Personlig eller familiær anamnese for kutan eller respiratorisk atopi

Tilleggssymptomer

Minst tre symptomer må være tilstede:

A) Atopiske ansiktssymptomer

Blekhet eller erytem, hypopigmenterte områder, mørke skygger under øynene, infraorbitale linjer (Denny-Morgan fure), residiverende konjunktivitter, cheilitt, folder på hals.

B) Utløsende faktorer

Matvarer, stress, hudirritanter som svette, oppløsnings-/rensemidler og ull

C) Komplikasjoner

Bakterielle og virale infeksjoner, nedsatt celle-medierete hudreaksjoner, økt type I-reaksjoner i huden, økt serum-IgE, keratokonus, subkapsulær katarakt

D) Andre symptomer

Tidlig sykdomsbegynnelse, tør hud, ichthyose, hyperlinearitet i håndflater, keratosis pilaris (hudfortykkelse omkring hårsekken), eksem i håndflater eller føtter (atopic winter feet), brystvorteeksem, hvit dermografisme, perifollikulær accentuasjon (sandpapir).

Tabell 2 Engelske dermatologers videreutvikling av Hanifin & Rajkas diagnosekriterier for atopisk eksem (14).

Hovedsymptom

Kløende utslett siste 12 mnd

Tilleggssymptomer:

Minst 3 av følgende kriterier:

- anamnese på fleksural dermatitt
- anamnese på astma, høysnue (1.grads slekt hvis yngre enn 4 år)
- anamnese på tørr hud siste 12 mnd
- debut før 2 års alder
- synlig fleksural dermatitt (inkl. kinn, hode, arm/ben hvis mindre enn 4 år)

4.2 Genetiske forhold

Atopisk eksem og annen atopisk sykdom har en særlig opphopning i enkelte familier. Dette kan tyde på at gener spiller en viktig rolle for utviklingen av atopi. Barn som har foreldre med atopisk sykdom, har en signifikant høyere risiko for å utvikle eksem enn barn med friske foreldre (4).

Tvillingstudier har også vist at genetiske forhold er viktige predisponerende faktorer for utvikling av atopisk eksem, konkordant med rater på omkring 0,8 og 0,2 hos respektive monozygote og dizygote tvillingpar (15). Flere genetiske markører er blitt knyttet til en atopisk fenotype. Selv om noen genloci opptrer i assosiasjon til allergi i populasjonen i sin helhet, synes noen genloci å være tilstede kun i enkelte etniske grupper (6, 15).

4.3 Immunapparatets modning og påvirkning av infeksjoner

Immunapparatet til nyfødte barn er umodent, og som kompensasjon har spedbarn de første månedene noe transplacentalt overført IgG fra mor. I tillegg finnes antistoffer og andre immunologiske komponenter i morsmelk som bidrar til utviklingen av barnets eget immunsystem (16).

Den såkalte hygienehypotesen har vært postulert for å forsøke å forklare økningen i insidens av atopisk sykdom. En høyere insidens av atopisk sykdom er særlig assosiert med høy grad av urbanisering og industrialisering, høyere sosioøkonomisk status, små familier (15) og eksposisjon for dyr. I følge denne hypotesen kan renslighet og mangel på mikrobiell eksposisjon føre til en økt utvikling av allergiske manifestasjoner (4, 17).

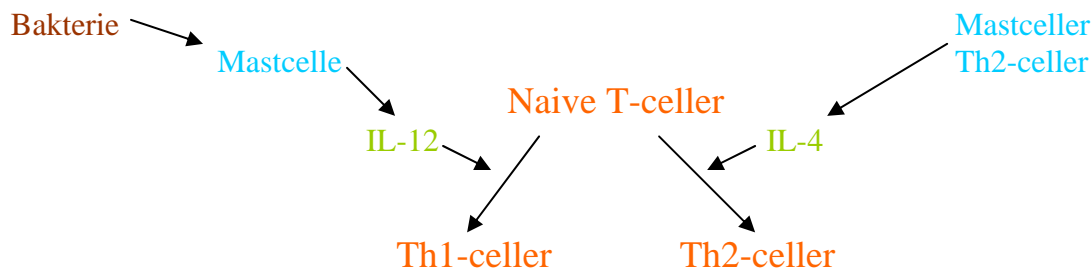
Immunologisk korrelerer dette til T-hjelpecellepopulasjonen, Th1 og Th2: Etter fødselen har man et umodent neonatalt immunsystem, som for det meste består av Th2-celler. Denne immuniteten er rask og uspesifikk, dvs. at den trer i funksjon allerede første gang individet kommer i kontakt med en mikroorganisme. En normal modning av immunsystemet hos mennesker går mot en overvekt av en Th1-type-immunrespons. Denne ervervede immuniteten har både spesifisitet og hukommelse. Immunsystemet reagerer spesifikt på hver enkelt mikroorganisme som den har i sin hukommelse, dvs. har møtt tidligere.

Tabell 3 Oversikt over naturlig (medfødt) og ervervet immunitet.

Immunitet	
Naturlig	Ervervet
Tilstede fra fødselen	Utvikles innen første leveår
Uspesifikk	Spesifikk
Responstid: minutter	Responstid: dager
Mot molekylgrupper på celleoverflaten	Mot distinkte antigener
Har ikke hukommelse	Har hukommelse
Th2	Th1

Naive T-celler skal videreutvikles til enten Th1-celler eller Th2-celler. Ved bakterieinfeksjoner aktiveres makrofager til å lage IL-12, som så får aktiverte naive T-celler til å lage Th1-celler. Th2-celler utvikles fra aktiverte naive T-celler dersom disse påvirkes av IL-4. Mastceller og Th2-celler er de viktigste produsentene av IL-4 (18).

Figur 1 Utvikling av Th1- og Th2-celler



Mangelen på mikrobiell antigenstimulering, som er særlig vanlig i vestlige land, kan bidra til en persisterende Th2-profil og dermed disponere for utviklingen av allergi. Selv om luftveisinfeksjoner favoriserer en Th1-type-respons, ser det ut til at slike infeksjoner samtidig disponerer for allergiske luftveissykdommer. Det samme ser ut til å være tilfelle for mage-tarm-infeksjoner, som også fremmer en Th1-type reaksjon, men som øker risikoen for sensibilisering overfor proteiner i mat. Amming ser ut til å promotere et miljø i mage-tarmkanalen rikt på lactobaciller og bifidobakterier, noe som syntes å indusere et skift mot en Th1-immunprofil (4).

En annen faktor som kan påvirke Th1/Th2-utviklingen i tidlig barndom, er overflateantigenet CD14 som finnes i brystmelk. CD 14 virker som reseptor for endotoksin, og etter møtet med bakterier aktiveres tarmepitelceller og en rekke immunresponsmolekyler uskilles. CD14 er en viktig faktor i utviklingen og modningen av immunsystemet (19). Det ser ut til at CD 14 ved

kontakt med bakterier inducerer en Th1-respons (6). I en studie av Rothenbacher og medarbeidere fra 2005 ble det funnet en reduksjon av atopisk eksem hos barn av mødre med høyt innhold av CD14 i morsmelken (19).

4.4 IgE-allergi (straksallergi)

Allergener er en type antigener som er særlig potente til å inducere IgE-produksjon. Eksempler er bjørkepollen og dyrehår. Vi blir alle eksponerte for allergener, men bare dem med atopisk disposisjon utvikler IgE-antistoffer rettet mot de allergener de blir eksponert for.

T-hjelpeceller (Th-celler) er viktige for å få B-lymfocytter til å utvikle seg til antistoffproduserende plasmaceller. Th2-celler påvirker B-celler til å gjennomgå et isotypeskifte som fører til IgE-produksjon. Denne differensieringen skjer ved at IL-4, som skiller ut av Th2-celler, bindes til IL-4 reseptorer på B-cellene. Th2-celler utskiller også IL-5 og IL-6, som stimulerer til ytterligere proliferasjon og differensiering. Eosinofile granulocytter, som påvirkes av IL-5, aktiveres slik at de mer effektivt kan oppsøke inflammet vev. Mastceller utskiller også et kjemokin som rekrutterer Th2-celler og eosinofile granulocytter til infeksjonsstedet.

IgE-produserende plasmaceller finnes særlig i slimhinner. IgE binder seg raskt til mastceller i bindevev og basofile leukocytter i blod. Grunnen til dette er at mastceller og basofile leukocytter har høyaffinitetsreseptorer for IgE. Celler som er bundet til IgE-antistoffer, sier vi er sensibilisert. Når et allergen ved en senere eksponisjon når frem til sensibiliserte celler, skjer det en kryssbinding av IgE på celleoverflaten. Dette fører til at de basofile leukocytterne og mastcellene degranulerer, dvs. frisetter histamin og leukotriener.

Den IgE-medierte inflammasjonen forårsaker de kliniske manifestasjoner som sees ved allergiske lidelser, for eksempel vasodilatasjon, økt karpermeabilitet og konstriksjon av glatt muskulatur som er typisk ved bronkial astma. Reaksjonsmåten som er beskrevet ovenfor, kalles straksallergi fordi den kommer så raskt (18).

4.5 Morsmelk

Human melk inneholder rikelige mengder av alle næringsstoffer som er nødvendige for optimal vekst av det nyfødte, fullbårne barn, med unntak av vitamin D (16). Morsmelken inneholder også nukleotider, vekstfaktorer, lymfocytter, immunglobuliner og flere anti-inflammatoriske og immunmodulerende faktorer (4).

Det har lenge vært kjent at såkalt sekretorisk IgA (s-IgA) overføres fra mor til barn via morsmelken. Relevante s-IgA virker som en slags passiv beskyttelse mot mikrober som koloniserer tarmen og mot luftveispatogener (16). I en studie av Friedman og medarbeidere ble det funnet lavere nivåer av s-IgA i melken til mødre med allergi enn hos mødre uten allergi, men nivået av s-IgA var ikke bestemmende for utvikling av allergier hos barna (6).

Laktoferrin er et av hovedproteinene i brystmelk. Det har en antimikrobiell effekt og dessuten immunstimulerende og antiinflammatoriske egenskaper (16).

Cytokiner, IL-4, IL-5 og IL-13 har trolig en signalfunksjon for utvikling og modning av barnets immunsystem (16). De er involvert i IgE-produksjonen og induksjonen av eosinofile

granulocytter og finnes i høyere konsentrasjoner i brystmelk fra mødre med atopi enn hos mødre uten (6).

Tabell 4: Faktorer i brystmelk som er funnet å være enten induserende eller beskyttende mot matvareallergier

	Induserende	Beskyttende
<i>Antigener:</i>	Sensitiserende allergener	Toleranse allergener
<i>Cytokiner:</i>	IL-4	TGF- β
	IL-5	Løselig CD14
	IL-13	
<i>Immunoglobuliner:</i>		s-IgA

4.6 Allergener i brystmelk

Allergener i brystmelken kan i noen tilfeller være sensitiviserende og andre ganger beskyttende. Hvorvidt en person reagerer på et allergen eller ikke, er avhengig av flere faktorer. Blant annet kan genetiske forskjeller mellom individene være med på å bestemme hvilken måte en person reagerer på (6).

Matallergener krysser placenta og kan gjenfinnes i brystmelken fra 2-6 timer etter at mor har inntatt matvaren og opptil fire dager senere. Selv om slike antigener kan påvises i morsmelken, er det usikkert hvorvidt de kan føre til sensitivisering eller toleranse hos spedbarnet (6).

Flere studier har vist at det at mor unngår spesielle matvarer under graviditet eller amming, ikke beskytter barnet mot utvikling av allergi (3, 7, 20). I enkelte studier er det vist diett under svangerskapet kan ha en svært negativ effekt på fosterets vekst med redusert fødselsvekt og prematuritet (7). Likevel anbefaler mange eksperter gravide og ammende å unngå inntak av visse allergener, bl.a. peanøtter (20). Dersom et spedbarn allerede har atopisk eksem, ser det ut til at alvorlighetsgraden av eksemet kan reduseres hvis mor unngår enkelte matvareantigener under ammeperioden (7).

4.7 Introduksjon av fast føde

Det finnes ikke sikre holdepunkter for at sen introduksjon av fast føde til barn beskytter mot utvikling av allergi/atopi. American Academy of Pediatrics anbefaler likevel at introduksjon av melk ikke skjer før 1 års alder, egg først etter 2 år og peanøtter og fisk først etter 3 år hos barn i høyrisikogrupper (20).

4.8 Immunmodulasjon – probiotika

Ved såkalt immunmodulasjon tilsettes stoffer for at immunapparatets egenskaper skal bedres. Probiotika er naturlig forekommende tarmbakterier, Laktobasille GG (LGG). Ved å tilføre kroppen ekstra LGG kan man styrke tarmens helse og immunforsvar. I Norge kalles slik mat som er tilsatt probiotika, funksjonell mat (21).

Det er gjort mange studier om hvorvidt immunmodulasjon av kvinner under svangerskapet og ammeperioden kan forebygge atopi. Ved å tilføre spedbarn Laktobasille GG (LGG), via mors inntak av probiotika, vil en Th1-immunrespons fremmes. I en randomisert, placebokontrollert studie i Finland var forekomsten av atopisk eksem 23 % hos barn hvis mødre hadde fått LGG i seks måneder og 46 % hos dem hvis mødre ikke hadde fått LGG (22, 23). Alvorligheten av eksemet og IgE-virkningen var uforandret.

5 Resultat av litteratursøk

Ut fra mine søke- og eksklusjonskriterier endte jeg opp med 10 artikler som viste at amming reduserte risikoen for å få atopisk sykdom. Fire av disse viste en særlig reduksjon blant spedbarn med familiær disposisjon, mens kun hos to av studiene ble risikoreduksjonen funnet blant ikke disponerte barn.

En studie viste ingen effekt av amming, mens i to studier var effekten splittet. Den ene av disse fant en reduksjon av atopisk sykdom blant spedbarn i høyrisikogrupper, men en økt risiko for sykdom blant spedbarn utenfor denne gruppen. Den andre studien viste en reduksjon av astma og allergier før fylte 7 år, men etter dette var det en økning av atopisk sykdom blant de brystmelkernærte. Jeg fant også tre studier som tydet på at amming ga en økt insidens av atopisk eksem.

5.1 Studier som viser at amming beskytter mot utviklingen av atopi

På slutten av 1970-årene og i 1980-årene ble det utført flere sammenlignende studier om morsmelkernæring versus ernæring med morsmelkerstatning og utvikling av atopisk sykdom. De viste en reduksjon i insidens av atopisk eksem, færre episoder av bronkiolitt og barneastma og lavere serumnivå av IgE hos spedbarn som var ammet (6). Noen av studiene gjaldt bare spedbarn med høy risiko for å utvikle allergi, mens andre studier omfattet både dem med lav og høy risiko.

Den første randomiserte prospektive studien på dette området ble utført av Lucas og medarbeidere (24). 446 premature spedbarn ble randomisert til enten å få melkeerstatning basert på kumelk eller human melk fra morsmelkbank. Blant spedbarn med familiær disposisjon for allergi utviklet 41 % en allergisk reaksjon innen 18 måneder dersom de var blitt matet med kumelkbasert erstatning, mens bare 16 % av dem som fikk morsmelk gjorde det. Det var ikke en tilsvarende forskjell alle barna sett under ett. Premature spedbarn har en forsinket tarmmodning, noe som i seg selv kan være en risiko for å utvikle allergi. Det er derfor ikke mulig å overføre resultatene uten videre til barn født til termin. Konklusjonene er også begrenset pga. manglende immunologiske data.

Flere studier der amming har vist en reduksjon i utviklingen av atopisk sykdom er publisert de siste årene (tab 5). I en tysk studie ble 3 903 spedbarn randomisert og inkludert i et ernæringsintervensjonsprogram for å sammenligne ulike typer morsmelkerstatning. Lauberau og medarbeidere evaluerte all innsamlet data fra denne studien og fant en beskyttende effekt av amming alene sammenlignet med tradisjonell kumelkbasert erstatning (25). To andre store prospektive kohortstudier fra hhv. Sverige (26) og Australia (27) viste lavere risiko for astma ved 4- og 6-årsalder hos barn som var ammet i mer enn 4 måneder, sammenliknet med barn som var ammet i mindre enn 4 måneder.

I en systematisk oversiktsartikkel fra 2003 ble 4 323 artikler om amming og allergi/atopi identifisert (5). 4 191 av disse ble ekskludert enten fordi de i) manglet data om eksposisjon og helseeffekter, ii) var oversiktsartikler, iii) var utført på enkeltpasienter, iv) var fra utviklingsland, v) var studier utført på dyr, eller vi) var skrevet på andre språk enn engelsk eller skandinavisk. Av de 132 studiene som ble inkludert, hadde kun 56 av dem resultater som kunne brukes for evaluering. På grunnlag av disse 56 studiene konkluderte forfatterne at amming syntes å beskytte mot utviklingen av atopisk sykdom. Effekten virket å være større hos barn med atopisk familiær disposisjon.

I en metaanalyse av 18 prospektive studier ble insidensen av atopisk eksem hos spedbarn som ble ammet sammenliknet med insidensen hos spedbarn som ble ernært med kumelkbasert erstatning. Totalt ble det funnet en beskyttende effekt av amming alene i 3 måneder, særlig hos spedbarn med familiær disposisjon for allergi. Det ble ikke påvist noen beskyttende effekt hos barn som ikke hadde familiær atopisk bakgrunn (28).

I en nederlandsk studie ble det funnet at amming i mer enn 4-6 måneder var assosiert med lavere risiko for eksem hos spedbarn av mødre uten allergi og astma, og lett redusert risiko for dem med mødre med allergi, men ikke astma. For mødre med astma ble det ikke funnet en slik sammenheng. Amming reduserte også risikoen for å få tilbakevendende bronkiolitt (29).

I en britisk studie ble barn fulgt fra fødsel og deretter etter 1, 2, 4 og 10 år. Amming alene ble funnet å beskytte mot tidlig tilbakevendende astmaepisoder. Dersom mor hadde astma, familiær disposisjon for urtikaria eller familien hadde hund, tok det lengre tid før barnet utviklet astma (30).

Tabell 5: Studier som viser at amming beskytter mot allergi og atopisk sykdom

Førsteforfatter	Land, antall barn, alder	Hovedfunn	Med familiær disposisjon	Uten familiær disposisjon	Kommentar
Snijders (29)	Nederland n=2705 fødsel til 2 år	Økt ammelengde Reduserer risikoen for atopisk eksem og tidlig tilbakevendende astma		Særlig redusert risiko	
Rothenbacher (19)	Tyskland n=803 Fra fødsel til 2 år	Amming reduserer risikoen for astma ved fylte 2 år. Størst effekt ved amming i 6-9 måneder		Særlig redusert risiko	
Kull (26)	Sverige n=2965 Fra fødsel til 4 år	Amming alene mer enn 4 måneder reduserer insidensen av atopisk eksem ved 4 år			
Kurukulaaratchy (30)	Storbritannia n=1456 Fra 1 til 10 år	Amming alene i 3 måneder reduserer risikoen for å utvikle barneastma	Særlig redusert risiko		Hukommelsesbias 1 år
Lauberau (25)	Tyskland n=3903 Fra 1 til 3 år	Amming alene reduserer risikoen for å utvikle atopisk eksem			Hukommelsesbias 1 år Manglende dose-respons
Oddy (27)	Australia n=2602 Fra fødsel til 6 år	Amming i mer enn 4 måneder reduserer risikoen for å utvikle astma ved fylte 6 år			
Siltanen (31)	Finland n=4674 Fra fødsel til 4 år	Amming reduserer risikoen for allergi hos barn med familiær disposisjon for atopisk sykdom, men øker risikoen for allergi hos barn uten slik disposisjon	Redusert risiko	Økt risiko for atopisk sykdom	
Matheson (32)	Australia n=8583 Fra 7 til 44 år	Amming alene reduserer risikoen for å utvikle atopisk sykdom før 7 år, men gir økt risiko for atopisk sykdom fra 14 til 44 år			Hukommelsesbias 7 år Manglende dose-respons-
van Odijk (5)	Oversiktsartikkel 4323 artikler hvorav 56 ble brukt	Amming reduserer risikoen for å utvikle atopisk sykdom	Særlig redusert risiko		
Gdalevich (28)	Oversiktsartikkel 18 studier	Amming reduserer risikoen for å utvikle atopisk sykdom	Særlig redusert risiko		
Friedman (6)	Oversiktsartikkel	Amming reduserer risikoen for å utvikle atopisk sykdom			

Greer (3)	Metaanalyse 18 prospektive studier	Amming alene over 3 måneder reduserer risikoen for å utvikle atopisk sykdom	Særlig redusert risiko		
-----------	---------------------------------------	---	------------------------	--	--

5.2 Studier som viser ingen effekt eller at amming kan øke risikoen for utviklingen av atopi

Andre studier fra 1970- og 1980-årene viste ingen beskyttende effekt av amming sammenlignet morsmelkerstatning (6). En svensk studie fra 2005 viste ingen effekt av amming alene i mindre enn 4 måneder (33). I en finsk studie derimot var det effekt av morsmelk: Amming ga en signifikant reduksjon i allergi og sensitisering hos barn med familiær atopisk disposisjon, mens hos barn uten arvelig disposisjon for atopi var amming assosiert med en økt risiko for å utvikle symptomatisk atopi (31).

En del studier etter 1980-årene kan tyde på at spedbarn som ammes, kan ha en økt risiko for å utvikle allergier sammenlignet med dem som får morsmelkerstatning. Dette gjelder særlig spedbarn med høy risiko for atopi. For eksempel viste en dansk kohortstudie fra 2004, der 15 430 mor-barn-par var inkludert, at amming alene i mer enn 4 måneder sammenlignet med amming alene i mindre enn 4 måneder var assosiert med økt risiko for atopisk eksem hos barn uten familiær disposisjon (34). Det var ingen økt risiko hos barn der en eller to av foreldrene hadde allergier.

Amming uten tillegg av morsmelkerstatning ble funnet å gi økt risiko for barneallergier i en amerikansk studie fra 2006 (35). 405 barn ble fulgt, og mødrene rapporterte om barna kun fikk morsmelk, morsmelkerstatning eller en kombinasjon. I 6-7 års alderen ble barna testet med prikktest. Den omtalte assosiasjonen varierte med antall søsken, husdyrhold og mors allergihistorie.

I en tysk kohortstudie ble mer enn 1 300 barn fulgt fra fødsel til fylte 7 år. Foreldrene ble intervjuet, og barna ble undersøkt og allergitestet (36). Det var assosiasjon mellom det å gi bryst og en økende risiko for atopisk eksem selv etter justering for kofaktorer. Denne ugunstige effekten av morsmelk gjaldt ved all amming, også dersom den var kombinert med annen ernæring i minst 1 måned. Dette kan tyde på at det er en viktig mor-barn-interaksjon som kan ha oppstått tidlig postnalt gjennom morsmelken, og som promoterer utviklingen av atopisk eksem. Studien viste ikke en dose-respons-effekt av ammevarigheten, og dette kan ha påvirket resultatene. Blant annet blir spedbarn i familier med disposisjon for atopi ofte gitt morsmelk over en lengre periode enn hva de uten en slik atopidisposisjon får.

Matheson og medarbeidere undersøkte om det var noen sammenhengen mellom amming og utvikling av atopisk sykdom i barndom, ungdom og hos voksne (32). 8 583 barn og deres foreldre (n=16 267) ble undersøkt. Det ble gjort fire kontroller som omfattet lungefunksjonstester ved 7, 13, 20, 31 og 44 år. Ved 7-årsalderen viste amming alene hos barn med mødre med atopi å gi en marginal mindre risiko for astma enn amming kombinert med annen ernæring. Dette var kun tilfelle ved astmadebut før 3 år. Over 70 % av dem med barneastma var friske ved 14 års alderen, noe som indikerer at den beskyttende effekten primært gjaldt tidlig innsettende barneastma som forsvant før 14 års alderen. Det var også en beskyttende effekt for pneumoni og residiverende anfall med bronkitt før 7-årsalder. Når det gjaldt atopisk eksem, var det en beskyttende effekt mot spedbarnseksem, men ikke mot for

fleksuralt eksem ved 7-årsalderen eller mot å ha hatt eksem innen 44 år. For matvareallergier var det redusert risiko ved 7 år, men økt risiko ved 44 år.

Tabell 6: Studier som viser ingen eller negativ effekt av amming på forekomsten av allergi og atopisk sykdom

Førsteforfatter	Land, antall barn, alder	Hovedfunn	Med familiær disposisjon	Uten familiær disposisjon	Kommentar
Matheson (32)	Australia n=8 583 Fra 7 til 44 år	Amming alene reduserer risikoen for å utvikle atopisk sykdom før 7 år, men gir økt risiko for atopisk sykdom fra 14 til 44 år			Hukommelsesbias 7 år Mangler dose-respons
Siltanen (31)	Finland n=4 674 Fra fødsel til 4 år	Amming reduserer risikoen for allergi hos barn med familiær disposisjon for atopisk sykdom, men øker risikoen for allergi hos barn uten slik disposisjon	Redusert risiko	Økt risiko	
Ludvigsson (33)	Sverige n=21 700 Fra fødsel til 1 år	Amming har ingen effekt på utviklingen av atopisk eksem.			
Bergmann (36)	Tyskland n=1 314 Fra fødsel til 7 år	Risikoen for å utvikle atopisk eksem økte for hver ekstra måned med amming	Særlig økt risiko		Mangler dose-respons Vanlig med kumelk på fødeavd.
Wegienka (35)	USA n=405 Fra 1 til 7 år	Amming uten tillegg av annen ernæring ga økt risiko for å utvikle atopisk sykdom			Hukommelsesbias 1 år
Benn (34)	Sverige n=15 430 Fra fødsel til 18 mnd	Amming alene i mer enn 4 måned økte risikoen for	Ingen effekt	Økt risiko	

6 Diskusjon

Det er fortsatt uklart om amming kan påvirke utviklingen av atopisk sykdom eller ikke og i så fall i hvilken retning. Det er gjort mange studier med bakgrunn i nettopp denne problemstillingen. Flere studier har kommet frem til at amming reduserer risikoen for utvikling av atopisk sykdom. Noen studier viste ingen effekt av amming, mens enkelte studier har vist en negativ effekt av amming på utviklingen av atopi.

Noen studier var mer overbevisende enn andre, og i to store systematiske oversiktsartikler ble det konkludert med at morsmelksernæring ser ut til å forebygge utviklingen av astma og

atopisk eksem i barnealder (5, 6). Hos små barn er det imidlertid knyttet stor usikkerhet til hvorvidt astma og dermatitt virkelig representerer atopisk sykdom (jfr. definisjoner).

Astma er ofte uklart definert, og sykdommen kan inndeles på ulike måter. Enkelte omtaler sykdommen som enten tidlig og forbigående, sent debuterende eller persisterende. Disse forskjellige typene har ulike prognoser og sannsynligvis også forskjellig etiologi. Det er foreslått at den tidlige, forbigående typen er assosiert med residiverende virusinfeksjoner, mens den sene og den persisterende typen er assosiert med atopisk astma. De fleste studiene ble avsluttet innen barna var 7 år, med unntak av den tyske studien av Matheson og medarbeidere der oppfølgingskontroller ble gjort ved 7, 13, 20, 31 og 44 år. Matheson fant en reduksjon av astma og eksem før fylte 7 år som så mange andre studier (tab 5), men det nye med denne studien var at det ble funnet en økt risiko for utvikling av atopisk sykdom etter fylte 7 år og frem til 44 år (32).

Det er mulig at studiene kun viser en redusert risiko for astma av den tidlige, forbigående typen, og ikke for den sene, persisterende typen som er assosiert med atopisk astma. Denne hypotesen må taes i betraktning, og resultatene av de ulike studiene må tolkes med forsiktighet. I og med at de fleste studiene avsluttes før fylte 7 år, vil de ikke kunne si noe om eventuelle langtidseffekter av amming.

Hvis det er slik at amming kan øke risikoen for utviklingen av atopisk sykdom senere i livet, hva kan årsaken i så fall være? Mulige forklaringer er overførsel av IgE-responser via morsmelken og faktorer relatert til hygienehypotesen. I følge hygienehypotesen vil morsmelkernæring kunne redusere antall eksposisjoner for infeksjoner tidlig i livet og virke hemmende på den naturlige utviklingen av immunsystemet. Bakterier spiller en stor rolle i dannelsen av Th1-celler og ervervet immunitet. Som resultat av en redusert bakteriell eksposisjon, får vi i stedet en persisterende Th2-overvekt og en predisposisjon for allergiske reaksjoner.

Hygienehypotesen bygger på flere faktorer som alle omhandler tilgangen til bakterier, bl.a. familiestørrelse, sosioøkonomisk status og dyrehold. Det er også postulert hypoteser omkring bakterietilførsel ved deltakelse i barnehage, via en normal fødsel versus keisersnitt og tilførsel av probiotika. Faktorene som påvirker utviklingen av atopisk sykdom, er mange og komplekse. Det finnes mange studier, og resultatene spriker. Foreløpig er det også usikkert om den tidlige, forbigående typen av astma assosiert med virusinfeksjoner kan reduseres ved hjelp av morsmelken og dens immunmodulerende faktorer. Flere studier om amming og allergi bør utføres slik at vi med større sikkerhet kan si om morsmelk kan påvirke utviklingen av atopi og i så fall i hvilken retning. Det vil være viktig å få frem eventuelle langtidseffekter av amming på atopi og allergi.

Det kan være vanskelig å randomisere barn til enten amming eller ikke. Amming er den naturlige måten å ernære spedbarn på, og det er ikke lett å tenke seg at et annet alternativ kan være aktuelt. Mulig er det også uetisk med en slik randomisering da amming skaper nære relasjoner og bånd mellom mor og barn. Teorier om at amming kan beskytte mot utviklingen av atopisk sykdom, har ført til at mødre med atopi ofte velger å amme lenger enn mødre uten atopi. Det er også mulig at det skjer en ubevisst seleksjon avhengig av demografiske, sosioøkonomiske, etniske, genetiske, kulturelle og psykologiske faktorer.

De fleste omtalte studiene var prospektive og fulgte mødre og barn fra fødselen av. Enkelte studier var derimot retrospektive (25, 30, 32, 35), og mødrene fylte ut spørreskjema eller ble

intervjuet etter at barnet var fylt 1 år. I retrospektive studier kan det være vanskelig for mødrene å huske detaljer for å svare på undersøkelsen, nøyaktig hvor lenge de ammet, når de ga annen ernæring og introduksjon til fast føde etc. Muligheten for at svarene påvirkes av undersøkelsen, gjerne for å få et "bedre svar", er større her enn for prospektive studier. I den retrospektive studien til Matheson og medarbeidere (32) ble mor-barn-par først rekruttert da barnet var fylt 7 år. Her er det stor fare for slik hukommelsesbias ("recall bias"). Det kan være svært vanskelig å huske hva man gjorde for 7 år siden.

Et gjennomgående problem i mange studier er hvordan diagnosen av ulik atopisk sykdom er fremskaffet. Ofte er det kun mødrene som rapporterer om symptomene, og det er verken brukt diagnostiske kriterier eller retningslinjer. En detaljert beskrivelse av atopisk sykdom bør foreligge, i beste fall med en sensitivitetstesting, og når i livet sykdom oppsto (spedbarnsalder, barndom, ungdom eller i voksenlivet). Dette er svært viktig for å avgjøre om det faktisk er atopisk sykdom det er snakk om. Et annet problem ved enkelte studier (25, 32, 36) er at det ikke er utført noen vurdering av dose-respons-forholdet. For eksempel vil en svært kort varighet av ammingen være utilstrekkelig for å gi en eventuell effekt av morsmelken. Dette må tas i betraktning ved vurderingen av studiefunn. .

Selv om studier om hvorvidt amming beskytter mot eller øker risikoen for allergi og atopisk sykdom har vist motstridende resultater, anbefaler de fleste eksperter amming av alle spedbarn uavhengig av atopisk disposisjon. Morsmelk inneholder de næringsstoffer et spedbarn trenger, med unntak av vitamin D. Morsmelken inneholder også viktige nukleotider, vekstfaktorer, lymfocytter, immunglobuliner og flere anti-inflammatoriske og immunmodulerende faktorer, faktorer særlig viktig for utviklingen av barnets eget immunsystem.

6.1 Amerikanske anbefalinger

Basert på amerikanske studier, i hovedsak studien til Greer og medarbeidere (3), har den amerikanske barnelegeforeningen American Academy of Pediatrics oppsummert kunnskapen om amming og atopisk sykdom på denne måten:

- Alle spedbarn bør ammes de første 4 til 6 månedene (morsmelkerstatning der morsmelk ikke er tilstede eller tilstrekkelig)
- Hos spedbarn med høy risiko for å utvikle allergi ser det ut til at morsmelkernæring alene for mer enn 4 måneder sammenlignet med kumelkbasert erstatning reduserer insidensen for atopisk eksem de første 2 leveårene. Insidens etter 6 års alderen er foreløpig ukjent.
- Det er bevis for at amming alene i minst 3 måneder beskytter mot forbigående astma tidlig i livet.
- Studier på spedbarn i høyrisikogrupper og som ikke blir ammet, tyder på at hydrolysert morsmelkerstatning virker beskyttende eller utsetter utviklingen av atopi sammenlignet med vanlig kumelkbasert erstatning.
- Det er fortsatt ukjent om utviklingen av atopi kan påvirkes dersom mor unngår enkelte matvarer under svangerskap og amming. Dietter kan påvirke både mors og barnets ernæringstilstand. Enkelte eksperter anbefaler likevel gravide og ammende kvinner å unngå peanøtter.
- Dersom barnet allerede har utviklet atopisk sykdom, kan muligens restriksjonsdiett redusere alvorlighetsgraden av symptomene.

- Selv om fast føde ikke bør introduseres før 4-6 måneders alder, er det foreløpig ikke sikre holdepunkter for en det å utsette introduksjonen av fast føde vil beskytte mot en evt. utvikling av atopisk sykdom. Dette gjelder mat som inneholder særlig sensitiviserende antigener, blant annet fisk, egg og peanøtter. Allikevel anbefales det at introduksjon av kumelk utsettes med 1 år, egg i 2 år og mat som inneholder spor av peanøtter og fisk i 3 år. Spesielt hos spedbarn med familiedisposisjon for atopi.
- Tilførsel av probiotika til spedbarn kan muligens forebygge utvikling av atopisk sykdom.

6.2 Norske anbefalinger

I tråd med Verdens Helseorganisasjons råd anbefaler norske helsemyndigheter mødre å amme noe lenger enn det som er anbefalt i USA. I Norge anbefales det også å gi en rekke vitaminer og mineraler i tillegg. Følgende anbefalinger er basert på informasjon fra Sosial- og helsedirektoratet og Statens næringsmiddeltilsyn (37, 38)

- Spedbarn bør få morsmelk som eneste ernæring de første 6 månedene. Det anbefales å fortsette amming de første 12 månedene, gjerne lenger, som tillegg. Dersom amming ikke er mulig eller ikke tilstrekkelig, bør hovedsakelig industrifremstilt, jernberiket morsmelkerstatning brukes.
- Det er studier som tyder på at utelukkende morsmelkernæring de første 4-6 måneder kan ha gunstig virkning på utviklingen av atopisk sykdom.
- Morsmelk inneholder riktig mengde av alle næringsstoffer som er optimale for vekst av det nyfødte, fullbårne barn, med unntak av vitamin D. Vitamin D bør tilsettes i form av tran eller som D-dråper fra uke 4.
- Få studier har vist effekt av mors unngåelse av enkelte matvarer under ammeperioden. En streng diett kan derimot gi en dårlig ernæringstilstand hos mor og barn. På grunn av miljøforurensning kan visse typer ferskvannsfisk inneholde skadelige mengder kvikksølv. Gravide og ammende bør derfor ikke spise gjedde, abbor over 25 cm eller ørret og røye over 1 kilo fisket i ferskvann. I følge statens næringsmiddeltilsyn kan oppdrettsfisk og sjøørret kan trygt spises.
- Fast føde bør introduseres gradvis en og en, som tillegg til morsmelken, slik at behovet for energi og næringsstoffer dekkes fra 6 måneder. Noen barn kan ha behov for fast føde tidligere, blant annet barn som ikke ammes, men introduksjon bør skje tidligst ved 4 måneder.
- Begynn gjerne med tynn grøt, moset potet eller moste grønnsaker som kan blandes med morsmelk ev. morsmelkerstatning. Til å begynne med gis små smaksporsjoner. Nye enzymesystemer i barnets kropp skal settes i gang for å fordøye den faste føden.
- De fleste matvarer kan forårsake matvareallergi, men de vanligste er melk, egg, fisk, nøtter og sjeldnere soya og hvete. De fleste utvikler toleranse for melk og egg, men fiske- og nøtteallergi har en tendens til å vedvare. For barn fra særlig allergibelastede familier kan det være best å vente en introduksjon av disse matvarene.
- Det er viktig at gluten introduseres gradvis mens barnet fortsatt ammes, og at det varieres mellom grøt av ulike kornslag i det første leveåret.
- Kumelk kan brukes i mindre mengder i matlaging ved ca. 10 måneder. Nå kan barna også få noe yoghurt og syrnet melk, helst sammen med kornvarer, eller som dessert.
- Økt jernbehov i annet levehalvår anbefales bruk av jernberiket grøt, grovt brød, magert kjøtt og andre jernrike matvarer.

- Morsmelkerstatning som drikkemelk og i grøt frem til 12 måneders alder dersom det er behov for annen melk enn morsmelk
- Det frarådes at honning gis til barn under ett år på grunn av faren for spedbarnsbotulisme
- Fra 12 måneder bør barnet få tilbud om minst fire hovedmåltider i løpet av dagen, tre av måltidene bør ha brød, grøt eller kornblanding som basis. Hvis barnet er sultent mellom måltidene, kan frukt og grønnsaker gis. Fem om dagen.
- Etter 12 måneder bør vann gis som tørstedrikk og magre typer av kumelk anbefales.

7 Referanser:

Reference List

- (1) Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000 May;105(5):860-76.
- (2) Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, Lemanske RF, Jr., Sampson HA, Weiss ST, et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics* 2003 Mar;111(3):608-16.
- (3) Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008 Jan;121(1):183-91.
- (4) Heine RG, Hosking CS, Hill DJ. Risk factors for atopic dermatitis in infancy: are we closer to effective primary atopy prevention? *Clin Exp Allergy* 2003 Oct;33(10):1327-9.
- (5) van OJ, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003 Sep;58(9):833-43.
- (6) Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Jun;115(6):1238-48.
- (7) 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 Syst Rev* 2006;3:CD000133.
- (8) Andersen KE, From E, Thestrup-Pedersen K, Wulf HC. *Klinisk dermatologi og venerologi*. København: Munksgaard Danmark 2001
- (9) Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004 May;113(5):832-6.

- (10) Bertelsen BI. Patologi; Menneskets sykdommer. 5 utg. Oslo: Gyldendal akademisk; 2000.
- (11) Norderhaug I. Betydning av inneklime for utvikling av astma og allergi. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 2005 September 1 [cited 2008 Feb 20]; Available from: URL: http://www.kunnskapssenteret.no/filer/139_Projektplan_inneklime.pdf
- (12) Brenninkmeijer EE, Schram ME, Leeflang MM, Bos JD, Spuls PI. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2008 Jan 30.
- (13) Thestrup-Pedersen K, Schultz Larsen F, Braae Olesen AK, Wulf HCO, Bindslev-Jensen C. Atopisk dermatitis. Den Almindelige Danske Lægeforening 2002
- (14) Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994 Sep;131(3):383-96.
- (15) Brown S, Reynolds NJ. Atopic and non-atopic eczema. *BMJ* 2006 Mar 11;332(7541):584-8.
- (16) Loland BF, Baerug AB, Nylander G. Morsmelk, immunrespons og helseeffekter. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2007 Sep 20;127(18):2395-8.
- (17) Flohr C, Pascoe D, Williams HC. Atopic dermatitis and the 'hygiene hypothesis': too clean to be true? *Br J Dermatol* 2005 Feb;152(2):202-16.
- (18) Bogen B, Munthe LA. Immunologi. Oslo: Universitetsforlaget; 2008.
- (19) Rothenbacher D, Weyermann M, Beermann C, Brenner H. Breastfeeding, soluble CD14 concentration in breast milk and risk of atopic dermatitis and asthma in early childhood: birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2005 Aug;35(8):1014-21.
- (20) Wood RA. Prospects for the prevention of allergy: a losing battle or a battle still worth fighting? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006 May;160(5):552-4.
- (21) Åse Andresen Bradley e. Functional foods - probiotika. Lommelegen: <http://www.lommelegen.no> 2007 June 20 Available from: URL: <http://www.lommelegen.no/php/art.php?id=386201>
- (22) Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001 Apr 7;357(9262):1076-9.
- (23) Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003 May 31;361(9372):1869-71.
- (24) Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. *BMJ* 1990 Mar 31;300(6728):837-40.

- (25) Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A, Koletzko S, Gruebl A, von BA, 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. *J Pediatr* 2004 May;144(5):602-7.
- (26) Kull I, Bohme M, Wahlgren CF, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Sep;116(3):657-61.
- (27) Oddy WH, Peat JK, de Klerk NH. Maternal asthma, infant feeding, and the risk of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002 Jul;110(1):65-7.
- (28) Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001 Oct;45(4):520-7.
- (29) 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). *J Pediatr* 2007 Oct;151(4):347-51, 351.
- (30) Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Relationship between childhood atopy and wheeze: what mediates wheezing in atopic phenotypes? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006 Jul;97(1):84-91.
- (31) Siltanen M, Kajosaari M, Poussa T, Saarinen KM, Savilahti E. A dual long-term effect of breastfeeding on atopy in relation to heredity in children at 4 years of age. *Allergy* 2003 Jun;58(6):524-30.
- (32) Matheson MC, Erbas B, Balasuriya A, Jenkins MA, Wharton CL, Tang ML, et al. Breast-feeding and atopic disease: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Nov;120(5):1051-7.
- (33) Ludvigsson JF, Mostrom M, Ludvigsson J, Duchon K. Exclusive breastfeeding and risk of atopic dermatitis in some 8300 infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2005 May;16(3):201-8.
- (34) Benn CS, Wohlfahrt J, Aaby P, Westergaard T, Benfeldt E, Michaelsen KF, et al. Breastfeeding and risk of atopic dermatitis, by parental history of allergy, during the first 18 months of life. *Am J Epidemiol* 2004 Aug 1;160(3):217-23.
- (35) Wegienka G, Ownby DR, Havstad S, Williams LK, Johnson CC. Breastfeeding history and childhood allergic status in a prospective birth cohort. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006 Jul;97(1):78-83.
- (36) 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.
- (37) Sosial- og helsedirektoratet. Mat for spedbarn. Sosial- og helsedirektoratet <http://www.shdir.no/> 2008 Available from: URL: http://www.shdir.no/ernaering/spedbarnsern_ring/

(38) Sosial- og helsedirektoratet. Anbefalinger for spedbarnsernæring. Sosial- og helsedirektoratet <http://www.shdir.no/2001> Available from: URL: http://www.shdir.no/vp/multimedia/archive/00001/IS-1019_1971a.pdf