

Svangerskapskomplikasjoner og risikoen for astma blant nordmenn født 1967-1993

Per Nafstad^{1,2,3}, Sven O. Samuelsen^{1,3}, Lorentz M. Irgens⁴ og Tor Bjerkedal⁵

1) Divisjon for epidemiologi, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo

2) Høgskolen i Buskerud, Drammen

3) Universitetet i Oslo

4) Medisinsk fødselsregister, Locus for registerepidemiologi, Institutt for samfunnsmedisinske fag, Universitetet i Bergen og Nasjonalt folkehelseinstitutt

5) Rikstrygdeverket, Oslo

Adresse for korrespondanse og førsteforfatters nåværende adresse: Per Nafstad, Seksjon for epidemiologi og forebyggende medisin, Institutt for allmenn- og samfunnsmedisin, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, Postboks 1030 Blindern, 0318 Oslo
Telefon 22 85 05 50 E-post: per.nafstad@medisin.uio.no

SAMMENDRAG

Bakgrunn: Det er mulig at forhold og hendelser i svangerskapet kan påvirke utviklingen av immun- og/eller respirasjonssystemet og dermed øke risikoen for å utvikle astma og allergiske lidelser. I denne artikkelen testes hypotesen om hvorvidt svangerskapskomplikasjoner påvirker risikoen for at barn utvikler astma.

Metode: Undersøkellespopulasjonen består av levende fødte nordmenn født i perioden 1967-1993 (n = 1 548 429). Opplysninger fra Medisinsk fødselsregister (MFR) ble koblet med opplysninger fra Rikstrygdeverket om mottatt grunn- og hjelpestønad. Fødselsregisteret inneholder opplysninger om svangerskapskomplikasjoner og sykdommer hos den gravide/fødende mor og Rikstrygdeverkets register inneholder opplysninger og diagnoser over alle nordmenn som har mottatt grunn- og hjelpestønad pga. astma i perioden 1967-1996 (n = 5938, 3,9/1000 personer).

Resultater: Multipell logistisk regresjonsanalyse viste at svangerskapskomplikasjoner (International Classification of Diseases (ICD)-8 kode 630-34) var assosiert med risikoen for å ha fått grunn- og/eller hjelpestønad for astma (odds ratio 1,82, 95% konfidensintervall: 1,67-1,98). Dette var også tilfelle hvis analysene ble utført i forskjellige strata av fødselsår, pluralitet, atopisk sykdom hos mor, utdanningsnivå hos mor og hvor i landet fødselen fant sted.

Konklusjon: Svangerskapskomplikasjoner hos mor kan gi økt risiko for utvikling av astma hos barnet eller uttrykke tidlige tegn på økt risiko for å utvikle sykdommen.

Nafstad P, Samuelsen SO, Irgens LM, Bjerkedal T. **Pregnancy complications and risk of asthma in Norwegians born 1967-1993.** *Nor J Epidemiol* 2005; **15** (1): 47-54.

ENGLISH SUMMARY

Background: Fetal life events may affect the development of the immune and/or respiratory system and increase the risk of asthma and allergic diseases. The objective of this study was to test the hypothesis that pregnancy complications are associated with the risk of developing asthma in the offspring.

Methods: The study population comprised Norwegian live births 1967-1993 (n = 1 548 429) linking the Medical Birth Registry of Norway (MBRN) (exposure variables) and the National Insurance Administration Register (NIAR) (outcome variables), which covers all Norwegians. The MBRN variables included pregnancy complications, pregnancy outcomes and diseases of the mother. The NIAR provided data on all Norwegians who had received cash benefit for treatment of asthma from 1967 to 1996 (n = 5938, 3.9/1000 persons).

Results: In multiple logistic regression analysis, pregnancy complications (International Classification of Diseases (ICD)-8 codes: 630-34) were associated with the risk of asthma (odds ratio 1.82, 95% confidence interval: 1.67-1.98). This was also the case if analyses were performed in different strata according to year of birth, plurality, maternal atopy, geographical district of birth, and maternal education.

Conclusions: Pregnancy complications may represent risk factors for the development of asthma in the offspring or express early signs of increased risk for developing the disease.

Artikkelen er basert på:

Nafstad P, Samuelsen SO, Irgens LM, Bjerkedal T. Pregnancy complications and the risk of asthma among Norwegians born between 1967 and 1993. *Eur J Epidemiol* 2003; **18**: 755-761.

European Journal of Epidemiology har gitt tillatelse til denne publiseringen av materialet.

INTRODUKSJON

I de siste tiårene har det vært økende interesse for årsaker til astma og andre atopirelaterte sykdommer. En vesentlig grunn til denne interesse har vært den høye (1-6) og økende (7-10) forekomsten av disse sykdommene. Arv har stor betydning for utviklingen av disse sykdommene (11,12), men undersøkelser har også rapportert at sykdommene er assosiert med svangerskapsrelaterte forhold og eksponeringer tidlig i livet (12-27). Blant annet har det vært vist at fødselsvekt, gestasjonsalder, mors alder, paritet og hodeomkrets ved fødsel er assosiert med en eller flere atopirelaterte tilstander (12-21). Dette har vært tolket som at disse assosiasjonene kan uttrykke påvirkning av fosterets immunsystemutvikling. Videre har det vært foreslått at visse typer infeksjoner i svangerskap og i tidlig liv kan påvirke utvikling av disse sykdommene (15-18,21,22,26,27). En finsk undersøkelse fant sammenhenger mellom mors infeksjoner i svangerskapet og astma blant barna i 7-års alderen (22). En norsk undersøkelse fant at uterusrelaterte svangerskapskomplikasjoner var assosiert med økt risiko for å ha symptomer på astma og allergisk rhinitt ved 4-års alder (26). Studiestørrelsen gjorde det vanskelig å studere effekter av de enkelte svangerskapskomplikasjoner. Også andre undersøkelser har påvist assosiasjoner mellom slike sykdommer og prenatale forhold (18,21,27). En bedre forståelse av slike assosiasjoner kan gi økt kunnskap om årsakene til astma og andre atopirelaterte sykdommer. Denne undersøkelsen har koblet data fra Medisinsk fødselsregister (MFR) fra 1967 til 1993 og data fra Statistisk sentralbyrå med Rikstrygdeverkets register over personer som har mottatt grunn- og hjelpestønad for astma. Registeret dekker hele den norske befolkningen. Målet med undersøkelsen var å teste hypotesen om at mors svangerskapskomplikasjoner er assosiert med risikoen for at barn utvikler astma.

MATERIALE OG METODE

Studiepopulasjon og datakilder

MFR inneholder opplysninger om alle levende og døde født fra 16. uke svangerskap i Norge etter 1966 (28,29). Denne undersøkelsen omfatter alle barn født levende i perioden 1967 to 1993 ($n = 1\ 548\ 429$) (29). Opplysningene fra MFR ble koblet med Rikstrygdeverkets register over grunn- og hjelpestønad i perioden 1967-96. Fødselsnummeret ble brukt til å koble sammen informasjon fra MFR og Rikstrygdeverket (30). I denne tidsperioden mottok alle nordmenn etter søknad grunn- og hjelpestønad fra Folketrygden hvis de led av kronisk sykdom med behov for spesielt kostnadskreven behandling eller hjelp (for eksempel i hjemmet). For å motta støtte for astma måtte diagnosen og behandlingsbehovene ha blitt verifisert av en barne- eller lungelege. I grunn- og hjelpestønadsregisteret ble sykdomsdiagnosene registrert ved hjelp av ICD-7 (Inter-

national Classification of Diseases) koder til og med 1982 og med ICD-9 koder for resten av perioden, mens MFR brukte ICD-8 koder i hele perioden. Opplysninger om dødsfall og emigrasjon i oppfølgingsperioden er inkludert i datamaterialet, sammen med opplysninger fra Statistisk sentralbyrå om høyeste utdanning for kvinner som fødte mellom 1967 og 1993. Informasjonen om høyeste utdanning har vært oppdatert i 1970, 1980 og hvert år fra resten av perioden. Utdanning registrert nærmest i tid etter fødsel ble brukt som mors utdanning. Registerkoblingene var godkjent av Datatilsynet.

Variabler

Astma: En person registrert som mottaker av grunn- og/eller hjelpestønad med ICD-7 koden 241 før 1983 eller med ICD-9 koden 493 etter 1982 ble definert som å ha astma.

Svangerskapskomplikasjoner: En person registrert i MFR med en eller flere av ICD-8 kodene 630-634, ble definert som å ha hatt en mor med svangerskapskomplikasjon(er). Disse diagnosenumrene er for øvrig ført opp under overskriften svangerskapskomplikasjoner i ICD-8. Svangerskapskomplikasjoner ble videre delt opp i spesifikke kategorier etter ICD-8 kodene: urinveisinfeksjoner (ICD-8:630), ekstrauterint svangerskap (ICD-8:631), blødninger (ICD-8:632) og anemi (ICD-8:633). Andre komplikasjoner (ICD-8:634) ble delt inn i grupper som er vanlig å bruke i MFR-undersøkelser: Cervix insuffisiens, placenta dysfunksjon, Rhesusimmunisering og truende tidlig fødsel. Bare komplikasjoner med en hyppighet på mer enn 1000 tilfeller i hele materialet ble brukt i analysene. Preeklampsi (inkludert eklampsi og svangerskapsforgiftning, ICD-8:637) og hyperemesis (ICD-8:638) ble også inkludert i analysene.

Mors sykdommer: Maternell atopi ble definert som astma (ICD-8:493), atopisk eksem (ICD-8:692) og høysnue ((ICD-8:507) registrert i MFR før eller under svangerskapet. Videre ble følgende sykdommer hos mor i løpet av svangerskapet vurdert: Diabetes mellitus (ICD-8:250), nedre luftveisinfeksjoner (pneumoni ICD-8:480-486 og bronkitt ICD-8:490) og andre infeksjoner (ICD-8:0-136).

Andre forhold hos barn eller mor: Kjønn, fødselsvekt, mors alder, paritet, gestasjonsalder, mors utdanning (<11 år, 11-14 år, 15 år eller mer), fødselsår (1967-74, 1975-83, 1984-93), flerfødsler, enslig mor ved fødsel og mors bosted (Oslo og Akershus, Østlandet utenom Oslo/Akershus, Sørlandet, Vestlandet, Trøndelag og Nord-Norge).

Fødselsvekt <500 g og gestasjonsalder <16 uker og >44 uker ble kodet som manglende opplysninger. Vi ekskluderte barn som var registrert som døde eller emigrerte før de ble 5 måneder gamle og hvis de hadde manglende opplysninger om når de døde eller emigrerte ($n = 14\ 000$) eller hadde manglende opplysninger om fødselsvekt ($n = 2571$), paritet ($n = 5582$) og mors

alder ($n = 7$); totalt 7900. Dette førte til at 1 526 529 barn ble inkludert i analysene. Manglende opplysninger om gestasjonsalder ($n = 112\ 304$) og mors utdanning ($n = 47\ 870$) ble beholdt i analysene som egne kategorier.

Statistiske metoder

Logistisk regresjon ble brukt til å beregne justerte odds ratioer for astma og for å vurdere mulige interaksjoner. Fødselsår ble først kodet som dummyvariabler for hvert enkelt år i regresjonsanalysene. På denne måten fikk vi tatt hensyn til at oppfølgingstiden varierer blant personene i undersøkelsen. Responsvariabelen kan dermed tolkes som "current status data" (31) for å ha blitt registrert som mottaker av grunn- og/eller hjelpestønad for astma ved slutten av oppfølgingen. I en annen publikasjon analyserte vi lignende data ved hjelp av Cox-regresjon (29). Noen av modellene i denne artikkelen ble analysert med både Cox-regresjon og logistisk regresjon og resultatene var i praksis identiske. For andre modeller viste det seg å være umulig å bruke Cox-regresjon på grunn av begrensninger i beregningskraft. For å kunne vise resultater som er analysert med samme type regresjonsanalyser, har vi valgt å bare presentere resultater fra logistisk regresjonsanalyser. Manglende beregningskapasitet satte dessuten noen ytterligere begrensninger på hvordan analysene

kunne gjennomføres og av denne grunn ble fødselsår kategorisert til 1967-74, 1975-83 og 1984-93 i de endelige justerte analysene. Heller ikke dette påvirket estimater eller konfidensintervaller for analyser som kunne gjennomføres med begge fremgangsmåter.

RESULTATER

Til sammen 5938 (3,9 per 1000) nordmenn født mellom 1967 og 1993 hadde mottatt grunn- eller hjelpestønad fra Folketrygden på grunn av astma. Astmaforekomsten økte fra 1,5 per 1000 blant nordmenn født mellom 1967 og 1975, til 3,3 per 1000 blant de født mellom 1976 og 1984 og til 6,9 per 1000 blant de født mellom 1985 og 1993 til tross for den lengre oppfølgingstiden blant de som var født tidligst (i gjennomsnitt 25,5 år hvis de var født 1967-75, 16,5 år hvis de var født 1976-84 og 7,5 år hvis de var født 1985-93). Også atopi blant mødre var blitt mer vanlig for de mødre som fødte sent i perioden, sammenlignet med de som fødte tidligere (tabell 1). Tabell 1 viser også at svangerskapskomplikasjoner, preeklampsi, hyperemesis, men også andre svangerskapsrelaterte forhold varierte i forekomst fra 1967 til 1993. Videre var det en reduksjon av andelen unge mødre og mødre som hadde hatt mange fødsler, mens utdanningsnivået blant de fødende økte gjennom denne tidsperioden.

Tabell 1. Andelen barn som hadde mødre med atopisk sykdom, svangerskapskomplikasjoner og andre svangerskapsrelaterte forhold etter barnets fødselsår i Norge 1967-93.

	1967-75 (n = 565 585)	1976-84 (n = 453 339)	1985-93 (n = 507 605)	total (n = 1 526 529)
Maternell atopi	0,014	0,047	0,078	0,045
Svangerskapskomplikasjoner	0,037	0,061	0,061	0,052
Blødninger	0,025	0,034	0,025	0,028
Anemi	0,006	0,005	0,003	0,005
Cervix insuffisiens	0,002	0,005	0,002	0,003
Placenta dysfunksjon	0,001	0,006	0,011	0,006
Rhesus immunisering	0,003	0,002	0,001	0,002
Truende tidlig fødsel	0,001	0,012	0,020	0,011
Preeklampsi	0,063	0,078	0,054	0,064
Hyperemesis	0,006	0,007	0,008	0,007
Paritet				
1	0,400	0,421	0,432	0,417
2	0,322	0,365	0,350	0,344
3	0,169	0,153	0,161	0,160
4	0,069	0,042	0,042	0,052
5+	0,043	0,019	0,016	0,027
Flerfødsler	0,018	0,019	0,024	0,020
Mors utdanning				
<10 år	0,362	0,230	0,138	0,249
11-14 år	0,523	0,588	0,630	0,577
15 år+	0,115	0,182	0,232	0,173
Manglende informasjon	0,115	0,182	0,232	0,173

Astma var betydelig mer vanlig hos barn av mødre som hadde atopiske sykdommer (tabell 2). Astmaforekomsten var også avhengig av hvilket år og hvor i landet barnet ble født. Forekomsten av astma var 7,5 per 1000 blant barn som ble født av mødre som hadde hatt en eller flere svangerskapskomplikasjoner, mot 3,7 per 1000 blant barn av mødre som ikke hadde hatt slike komplikasjoner. En eller flere svangerskapskomplikasjoner økte risikoen for å utvikle astma (odds ratio 2,05, 95% konfidensintervall (KI): 1,88–2,23) (tabell 2). Justert for kjønn, hyperemesis, preeklampsi, mors alder, mors utdanning, paritet, fødselsår, pluralitet, enslig mor ved fødsel, død eller emigrasjon i oppfølgingsperioden, mors bosted, mors atopi, diabetes mellitus, nedre luftveisinfeksjoner og andre infeksjoner i svangerskapet var odds ratio 1,82, 95% KI: 1,67–1,98. Hvis estimatet også ble justert for gestasjonsalder og fødselsvekt ble odds ratio 1,59, 95% KI:

1,45–1,74. Analyser for barn født før 1976, barn født mellom 1976 og 1984, og for barn født etter 1984 viste at risikoen for astma var økt for alle tre gruppene med den høyeste beregnede risikoen i den siste gruppen.

Vi utførte stratifiserte analyser blant barn av mødre med og uten en atopisk sykdom (justert odds ratio 1,63, 95% KI: 1,31–2,04 og 1,85, 95% KI: 1,69–2,03). Få barn hadde mødre med en atopisk sykdom under svangerskapet. Dette gjorde det vanskelig å studere effekten av svangerskapskomplikasjoner innen denne gruppen barn. Andelen som fikk grunn- og hjelpestønad for astma varierte med hvor i landet en person var født (fra 2,1 til 6,5 per 1000) (tabell 2), men svangerskapskomplikasjoner økte risikoen i alle deler av Norge (justert odds ratio fra 1,61 til 2,09).

Effekten av svangerskapskomplikasjoner ble videre utredet i analyser av assosiasjonen mellom astma og hver enkelt type komplikasjoner (tabell 3). De fleste

Tabell 2. Kumulativ insidens av astma blant nordmenn født 1967-93 (per 1000) og ujustert (c) og *justert (a) odds ratio (OR) og 95% konfidensintervall (KI) for astma etter materielle komplikasjoner i svangerskapet (ICD-8 koder:630-34) (referansekategori: ingen svangerskapskomplikasjoner) samt effektmodifikasjon av pluralitet, fødselsår, maternell atopi, maternell nedre luftveisinfeksjon i svangerskapet, fødedistrikt, og mors utdanning.

	n	Astma per 1000 personer	cOR*	95% KI	aOR*	95% KI
Totalt, 1967-93	1 526 529	3,9	2,05	1,88-2,23	1,82	1,67-1,98
Pluralitet						
Enkel fødsel	1 495 904	3,9	1,99	1,82-2,17	1,78	1,63-1,95
Flerfødsel	30 625	5,3	2,86	2,04-4,00	2,27	1,61-3,19
Fødselsår						
1967-75	565 585	1,5	1,70	1,29-2,24	1,68	1,28-2,22
1976-84	453 339	3,3	1,63	1,38-1,93	1,58	1,33-1,87
1985-93	507 605	6,9	1,98	1,78-2,19	1,97	1,77-2,19
Maternell atopi						
Nei	1 457 645	3,5	2,05	1,87-2,25	1,85	1,69-2,03
Ja	68 884	11,9	1,62	1,30-2,02	1,63	1,31-2,04
Nedre luftveisinfeksjon i løpet av svangerskapet						
Nei	1 522 799	3,9	2,05	1,88-2,22	1,82	1,67-1,98
Ja	3 730	8,8	1,94	0,68-5,57	2,09	0,71-6,16
**Fødedistrikt						
Oslo og Akershus	303 933	6,5	1,90	1,63-2,21	1,74	1,49-2,03
Østlandet utenom Oslo og Akershus	381 102	3,9	2,24	1,91-2,64	2,03	1,73-2,41
Sørlandet	87 078	3,1	1,58	0,98-2,56	1,65	1,02-2,68
Vestlandet	425 382	2,1	1,89	1,50-2,38	1,61	1,28-2,03
Trøndelag	141 382	4,0	1,88	1,44-2,44	1,74	1,33-2,27
Nord-Norge	187 207	4,1	2,44	1,95-3,04	2,09	1,67-2,62
Mors utdanning						
<11 år	368 804	3,8	2,28	1,92-2,70	1,84	1,55-2,18
11-14 år	853 470	4,2	2,09	1,87-2,33	1,83	1,64-2,05
15 år+	256 385	3,0	1,75	1,39-2,21	1,72	1,36-2,17
Manglende informasjon	47 870	3,0	1,66	0,96-2,89	1,59	0,91-2,76

* Justert for kjønn, hyperemesis, preeklampsi, mors alder, mors utdanning, paritet, fødselsår, pluralitet, enslig mor ved fødsel, død eller emigrasjon i oppfølgingsperioden, fødedistrikt, mors atopi, diabetes mellitus, nedre luftveisinfeksjoner og andre infeksjoner i svangerskapet.

** 268 barn bodde ikke innen de seks fødedistriktene eller hadde utilstrekkelig informasjon om fødested.

typer komplikasjoner økte risikoen for astma, (justert odds ratio fra 1,43 til 2,33). Spesielt hyperemesis økte risikoen for astma (justert odds ratio 1,76, 95% KI: 1,40–2,21), men ikke preeklampsi (justert odds ratio: 1,08, 95% KI: 0,97–1,19). Barn av mødre som hadde hatt nedre luftveisinfeksjon under svangerskapet, hadde økt risiko for astma (justert odds ratio 1,71, 95% KI: 1,21–2,42).

Tabell 4 viser assosiasjoner mellom astma og spesifikke svangerskapskomplikasjoner i tre forskjellige tidsperioder (1967–75, 1976–84 og 1985–93). Funnene var i hovedsak i overensstemmelse med dem en fant når hele materialet ble analysert samlet, men assosiasjonen mellom astma og placentasvikt ble redusert for de yngste kohortene.

DISKUSJON

Mødres svangerskapskomplikasjoner var assosiert med barns risiko for astma (justert odds ratio 1,82, 95% KI: 1,67–1,98). Effekten ble observert i forskjellige strata av fødselsår, pluralitet, atopi hos mor, hvor i Norge barnet ble født og mors utdanning.

Resultatene i denne undersøkelsen bekrefter i hovedsak funn fra en tidligere norsk kohortundersøkelse av barn fulgt fra fødsel til 4 års alder (26). Her ble det funnet at uterusrelaterte svangerskapskomplikasjoner var positivt assosiert med risikoen for astma og allergisk rhinitt ved 4 års alder. Helseutfall i denne undersøkelsen var basert på foreldrenes rapportering av å ha et barn med astma og allergisk rhinitt diagnoser-

Tabell 3. Kumulativ insidens for astma blant nordmenn født 1967-93 (per 1000) samt ujustert (c) og *justert (a) odds ratio (OR) og 95% konfidensintervall (KI) for å ha astma etter maternelle svangerskapskomplikasjoner. Referansekategori: ikke gjeldende komplikasjon f.eks. blødninger.

	n	Astma per 1000 personer		aOR	95% KI
		cOR	95% KI		
Svangerskapskomplikasjoner:					
Blødninger	42 333	5,8	1,51	1,33–1,72	1,43 1,26–1,63
Anemi	7 079	6,1	1,57	1,16–2,11	1,67 1,24–2,36
Cervix insuffisiens	4 635	7,8	2,01	1,45–2,79	1,75 1,26–2,45
Placenta dysfunksjon	8 664	9,7	2,53	2,04–3,14	1,68 1,35–2,09
Rhesus immunisering	3 664	5,2	1,34	0,85–2,10	1,58 1,01–2,49
Truende tidlig fødsel	16 300	13,4	3,57	3,11–4,09	2,33 2,02–2,68
Preeklampsi	98 188	4,0	1,03	0,93–1,14	1,08 0,97–1,19
Hyperemesis	10 698	7,1	1,86	1,49–2,34	1,76 1,40–2,21

*Justert for kjønn, hyperemesis, preeklampsi, mors alder, mors utdanning, paritet, fødselsår, pluralitet, enslig mor ved fødsel, død eller emigrasjon i oppfølgingsperioden, fødedistrikt, mors atopi, diabetes mellitus, nedre luftveisinfeksjoner og andre infeksjoner i svangerskapet. Også justert for andre svangerskapskomplikasjoner.

Tabell 4. Justert* (a) odds ratio (OR) og 95% konfidensintervall (KI) for å ha astma etter spesifikke svangerskapskomplikasjoner, preeklampsi og hyperemesis i tre forskjellige fødselsårsperioder i Norge 1967-93.

	Fødeår					
	1967-75		1976-84		1985-93	
	aOR	95% KI	aOR	95% KI	aOR	95% KI
Svangerskapskomplikasjoner:						
Blødninger	1,48	1,04-2,12	1,33	1,05–1,98	1,49	1,25–1,77
Anemi	2,19	1,23-3,88	0,90	0,45–1,80	2,12	1,40–3,22
Cervix insuffisiens	0,49	0,07-3,49	2,21	1,37–3,54	1,69	1,04–2,74
Placenta dysfunksjon	5,91	2,18-16,02	2,70	1,80–4,06	1,39	1,06–1,81
Rhesus immunisering	1,45	0,54-3,87	1,68	0,75–3,76	1,71	0,88–3,30
Truende tidlig fødsel	2,04	0,51-8,24	1,59	1,12–2,24	2,58	2,21–3,01
Preeklampsi	1,22	0,95-1,57	0,98	0,82-1,18	1,10	0,95–1,27
Hyperemesis	1,39	0,69-2,79	1,58	0,99-2,53	1,92	1,44–2,54

*Justert for kjønn, hyperemesis, preeklampsi, mors alder, mors utdanning, paritet, fødselsår, pluralitet, enslig mor ved fødsel, død eller emigrasjon i oppfølgingsperioden, fødedistrikt, mors atopi, diabetes mellitus, nedre luftveisinfeksjoner og andre infeksjoner i svangerskapet. Også justert for andre svangerskapskomplikasjoner.

tisert av en lege og som hadde hatt symptomer på sykdommen i løpet av det siste året. Det var få personer som hadde mottatt grunn- og/eller hjelpestønad på grunn av allergisk rhinitt. Vi kunne derfor ikke analysere tilsvarende sammenhenger for allergisk rhinitt i dette materialet. Slik astma har blitt definert i denne undersøkelsen må en kunne anta at diagnosen vesentlig omfatter alvorlige og kroniske eller langvarige respirasjonsproblemer som har blitt diagnostisert av barne- eller lungelege og som har ført til betydelige utgifter. Den lave forekomsten av astma tyder også på at dette er tilfelle. Derfor vil referansegruppen inneholde personer med mildere former av astma, noe som vanligvis vil kunne føre til en underestimert av risikoen. I dette tilfelle vil det sannsynligvis bli kompensert av det store antallet personer i referansegruppen. Registreringen av svangerskapskomplikasjoner ble gjort ved alle fødeavdelinger i Norge og konvertert til ICD-8 koder og standardkoder i bruk ved Medisinsk fødselsregister. Lokale rutiner ved fødeavdelingene og endringer i rutiner og oppmerksomhet over tid kan derfor ha påvirket registreringen, men registreringene ble gjort uavhengig av og i tid før utvikling av de aktuelle helseutfallene. Dette gjør det lite sannsynlig at mulig feilklassifisering skulle være differensielt relatert til den senere utviklingen av astma.

Til tross for kortere observasjonstid økte forekomsten av astma fra de tidligste til de seneste kohortene. Denne observasjonen passer godt sammen med rapporter fra mange land om økende forekomst av astma (7-9) inkludert en registrering av funksjonsnedsettning på grunn av astma blant barn i USA fra 1969 til 1996 (32). Til tross for disse observasjonene kan en neppe se bort fra at endringer i diagnostiske kriterier og oppmerksomhet om astma kan ha bidratt til endringene. Dette vil også kunne forklare variasjonene i astmaforekomsten i forskjellige distrikter i Norge og indikerer at astma kan være et heterogent helseutfall som kan være avhengig av både når og hvor en er født eller vokser opp. Mors svangerskapskomplikasjoner representerte allikevel en konsistent overrisiko uansett fødselsår og fødested. Det var en firedobling av astma blant barn av mødre med atopisk sykdom, selv om atopi blant mødrene sannsynligvis var underrapportert.

I bivariate analyser doblet svangerskapskomplikasjoner risikoen for astma hos barna. Hvis risikoen ble justert for andre svangerskapsrelaterte forhold, fødselsår og i tillegg sykdommer hos mødre og andre kovariater, ble odds ratio redusert fra 2,05 til 1,82. Hvis en i tillegg justerte for fødselsvekt og gestasjonsalder ble effekten ytterligere redusert. Siden svangerskapskomplikasjoner kan påvirke fødselsvekt og svangerskapslengde er det diskutabelt om slike justeringer bør utføres da det kan føre til underestimert av risiko. Sosiale forhold som mors utdanning og ekteskapelig status/ samboerskap påvirket ikke sammenhengen mel-

lom svangerskapskomplikasjoner og astma hos barnet. Vi kunne ikke justere for mors røyking, men mors røyking påvirket ikke de tilsvarende assosiasjonene i den andre norske undersøkelsen som har studert tilsvarende forhold (26).

Gjennomsnittlig observasjonstid for deltagerne født i tiden etter 1984 var 7,5 år. Dette betydde at for de yngste kohortene var det utelukkende barneastma som ble studert, og i disse kohortene var sammenhengen mellom svangerskapskomplikasjoner og astma sterkest. Dette kan bety at svangerskapskomplikasjoner er spesielt viktig for utviklingen av barneastma eller at risikoprofilen for astma har endret seg over tid.

Vi forsøkte å studere effektene av de enkelte svangerskapskomplikasjonene i mer detalj. Alle komplikasjonene unntatt preeklampsi syntes å øke risikoen for astma. I de enkelte fødselsårsstrata ble bildet mer komplekst. Forklaringen på dette var antagelig både korrelasjoner mellom de enkelte svangerskapskomplikasjonene, redusert statistisk styrke og variasjoner i rapportering mellom de enkelte tidsperiodene. Analysene kunne derfor ikke bidra til å identifisere spesielle komplikasjoner som kunne peke mot en spesiell biologisk hypotese. Funnene tydet heller på at slike komplikasjoner kan ha en generell påvirkning på fostervekst og utvikling eller at mødre av barn med økt risiko for å få astma har en økt risiko for å utvikle svangerskapskomplikasjoner generelt. Videre kan en spekulere på om det å ha svangerskapskomplikasjoner kan samvariere med for eksempel suboptimal ernæring i svangerskapet, separasjon mellom mor og barn, mikrobiologisk eksponering, antibiotika behandling etc. som igjen kunne påvirke risikoen for utvikling av astma hos barnet senere i livet.

Hyperemesis, men ikke preeklampsi synes å øke risikoen for astma hos barnet. Disse funnene var delvis i uoverensstemmelse med et tidligere funn (26), men kan kanskje forklares med utilstrekkelig statistisk styrke i den foregående undersøkelsen. Vi fant også at det å ha hatt en nedre luftveisinfeksjon under svangerskapet økte risikoen for at barnet fikk astma. Det kan forklares med at infeksjoner i morens luftveier kan bety økt stress for barnet, eller at slike symptomer uttrykker en genetisk disposisjon i mor og foster.

Funnene i denne undersøkelsen støtter hypotesen om at svangerskapskomplikasjoner inkludert hyperemesis øker risikoen for at barnet kan utvikle astma. Mange forskjellige svangerskapskomplikasjoner var positivt assosiert med risikoen for astma og undersøkelsen kunne således ikke bidra til å peke mot en spesifikk biologisk forklaring for assosiasjonene. Det er mulig at svangerskapskomplikasjoner kan representere generelt stress for fosteret eller at de er tidlige indikatorer på at fosteret har økt risiko for å utvikle sykdommen. Assosiasjonene er sterke og tilsier at en bør forsøke å finne mekanismene bak disse funnene.

REFERANSER

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; **351**: 1225-1232.
2. Pearce N, Sunyer J, Cheng S, Chinn S, Bjorksten B, Burr M, Keil U, Anderson HR, Burney P. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Eur Respir J* 2000; **16**: 420-426.
3. Sunyer J, Anto JM, Tobias A, Burney P. Generational increase of self-reported first attack of asthma in fifteen industrialized countries. European Community Respiratory Health Study (ECRHS). *Eur Respir J* 1999; **14**: 885-891.
4. Turkeltaub PC, Gergen PJ. Prevalence of upper and lower respiratory conditions in the US population by social and environmental factors: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976 to 1980 (NHANES II). *Ann Allergy* 1991; **67**: 147-154.
5. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 1683-1689.
6. Yeatts K, Shy C, Wiley J, Music S. Statewide adolescent asthma surveillance. *J Asthma* 2000; **37**: 425-434.
7. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 1989; **64**: 1452-1456.
8. Jarvis D, Burney P. The epidemiology of allergic diseases. *BMJ* 1998; **316**: 607-610.
9. Strachan DP. The epidemiology of childhood asthma. *Allergy* 1999; **54**: 7-11.
10. Downs SH, Marks GB, Sporik R, Belosouva EG, Car NG, Peat JK. Continued increase in the prevalence of asthma and atopy. *Arch Dis Child* 2001; **84**: 20-23.
11. Harris JR, Magnus P, Samuelsen SO, Tambs K. No evidence for effects of family environment on asthma. A retrospective study of Norwegian twins. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **156**: 43-49.
12. Steffensen FH, Sorensen HT, Gillman MW, Rothman KJ, Sabroe S, Fischer P, Olsen J. Low birth weight and preterm delivery as risk factors for asthma and atopic dermatitis in young adult males. *Epidemiology* 2000; **11**: 185-188.
13. Darlow BA, Horwood LJ, Mogridge N. Very low birthweight and asthma by age seven years in a national cohort. *Pediatr Pulmonol* 2000; **30**: 291-296.
14. Fergusson DM, Crane J, Beasley R, Horwood LJ. Perinatal factors and atopic disease in childhood. *Clin Exp Allergy* 1997; **27**: 1394-1401.
15. Martinez FD. Maternal risk factors in asthma. *Ciba Found Symp* 1997; **206**: 233-243.
16. Sears M. Epidemiology of childhood asthma. *Lancet* 1997; **350**: 1015-1020.
17. Björkstén B. Risk factors in early childhood for the development of atopic diseases. *Allergy* 1994; **49**: 400-407.
18. 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* 1996; **312**: 1195-1199.
19. Bråbäck L, Hedberg A. Perinatal risk factors for atopic disease in conscripts. *Clin Exp Allergy* 1998; **28**: 936-942.
20. Leadbitter P, Pearce N, Cheng S, Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Beasley R. Relationship between fetal growth and the development of asthma and atopy in childhood. *Thorax* 1999; **54**: 905-910.
21. Xu B, Jarvelin MR, Pekkanen J. Prenatal factors and occurrence of rhinitis and eczema among offspring. *Allergy* 1999; **54**: 829-836.
22. Xu B, Pekkanen J, Jarvelin MR, Olsen P, Hartikainen AL. Maternal infections in pregnancy and the development of asthma among offspring. *Int J Epidemiol* 1999; **28**: 723-727.
23. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; **354**: 541-545.
24. 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; **14**: 4-11.
25. Ponsonby AL, Couper D, Dwyer T, Carmichael A, Kemp A. Relationship between early life respiratory illness, family size over time, and the development of asthma and hay fever: a seven year follow up study. *Thorax* 1999; **54**: 664-669.
26. Nafstad P, Magnus P, Jaakkola JJK. Pregnancy complications and childhood asthma and allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; **106**: 867-873.

27. Annesi-Maesano I, Moreau D, Strachan D. In utero and perinatal complications preceding asthma. *Allergy* 2001; **56**: 491-497.
28. Irgens LM. The Medical Birth Registry of Norway. Epidemiological research and surveillance throughout 30 years. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; **79**: 435-439.
29. Nafstad P, Samuelsen SO, Irgens LM, Bjerkedal T. Birth weight and hearing impairment in Norwegians born from 1967 to 1993. *Pediatrics* 2002; **110**(3): e30.
30. The Norwegian Social Insurance Scheme. Royal Ministry of Health and Social Affairs 2000. ISSN 0809-0696.
31. Shiboski SC. Generalized additive models for current status data. *Lifetime Data Analysis* 1998; **4**: 29-50.
32. Newacheck PW, Halfon N. Prevalence, impact, and trends in childhood disability due to asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; **154**: 287-293.