

# Tvåkomponentssalva väl tolererad vid psoriasis

I juni numret 2006 av British Journal of Dermatology publicerades en 52-veckors säkerhetsstudie av en tvåkomponentssalva, kalcipotriol-betametason-dipropionat (Daivobet), vid behandling av psoriasis vulgaris. Psoriasis är en mycket vanlig hudsjukdom, som drabbar 2-3 procent av befolkningen. Den är socialt stigmatiserande, och åtskilliga studier visar på försämrad livskvalitet hos drabbade patienter. Förekomsten är ungefär lika stor hos kvinnor som hos män. Orsaken till psoriasis är komplex, och sjukdomen är kronisk i sitt förlopp, vilket kräver behandling under lång tid.

Kombinationen kalcipotriol-betametason-dipropionat har visat sig vara säker och effektiv i tidigare studier i upp till åtta veckor, men då behov av långtidsbehandling föreligger var det viktigt att studera också detta. Långtidsbehandling med enbart kalcipotriol är väldokumenterad, men frågor har kvarstått kring topikal behandling med kortikosteroider under en längre tidsperiod. Framför allt ville man studera steroidrelaterade biverkningar.

Patienterna randomiserades till tre olika behandlingsregimer: 1) 52 veckors behandling med kalcipotriol-betametason-dipropionat, tvåkomponentsgruppen (n=212), 2) alternerande behandling med fyra veckor med tvåkomponentssalva och fyra veckor med kalcipotriol under 52 veckor (n=213), 3) fyra veckors behandling med tvåkomponentssalva och 48 veckor med kalcipotriol (n=209). Behandlingen utfördes en gång per dag vid behov (maximum 100 g per vecka), och



Foto: Science Photo Library

**Psoriasispatienter, som har stort behov av individuellt anpassad långtidsbehandling, tolererar kalcipotriol-betametason-dipropionat väl, antingen som enda behandling eller alternerande med enbart kalcipotriol.**

läkarbesök skedde var fjärde vecka. Kortisonrelaterade biverkningar vid långtidsbehandling uppkom hos 4,8 procent av patienterna i tvåkomponentsgruppen, hos 2,8 procent i den alternerande gruppen och hos 2,9 procent i kalcipotriolgruppen. Den relativa risken för kortisonrelaterade biverkningar skilde sig inte statistiskt mellan någon av de tre grupperna ( $P > 0,05$ ).

Sammanfattningsvis är det viktigt att föra ut att kalcipotriol-betametason-dipropionat är väl tolererat, antingen som enda behandling eller alternerande med enbart kalcipotriol till dessa patienter som har ett stort behov av individuellt anpassad långtidsbehandling.

**Åke Svensson**

docent, hudkliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Kragballe K, et al. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2006;154(6):1155-60.

## Fler CP-skador bland för tidigt födda

Antalet för tidigt födda barn som drabbas av CP-skada har ökat under senaste decenniet. Ökningen kan bero på att fler för tidigt födda överlever. Det visar en kanadensisk studie som genomförts 1993-2002 och som omfattar totalt 672 barn födda graviditetsvecka 24-30. Barnen följdes med löpande undersökningar upp till två år efter födseln. Mortaliteten bland de för tidigt födda sjönk kraftigt under den studerade perioden, från 256 år 1993 till 114/1 000 barn år 2002. Under samma period ökade antalet barn med CP-skada från 44 år 1993 till 100/1 000 barn år 2002. Ju tidigare barnen

föddes, desto högre var risken för CP-skada. Studien visar även att bl a barn med intrakraniella blödningar löpte ökad risk för CP-skada. Forskarna konstaterar att rönerna ligger i linje med vad tidigare studier funnit: att senare års medicinska framsteg ökat möjligheterna för mycket tidigt födda barn att överleva men att barnen sannolikt kan drabbas av svåra neurologiska skador.

**Anders Hansen**

AT-läkare, Stockholm  
anders.hansen@sciencecap.se

*Pediatrics.* 2006;118:1621-6.

## Samspelet mellan CNS och anorektal funktion

**BJS** Det finns observationer som talar för att samspelet mellan central och perifer påverkan har en avgörande betydelse för den anorektala funktionen. Studier av den cerebrala representationen har dock hittills varit fokuserade på framför allt rektum och bäckenbotten och inte på centrala nervsystemet (CNS). Det beror dels på komplexiteten, dels på metodologiska svårigheter. Funktionell magnetresonansavbildning (MRI) har emellertid förbättrat möjligheterna genom att aktiva regioner i CNS kan identifieras på grund av skillnader i den cerebrala perfusionen vid olika stimuli.

I den aktuella studien deltog 13 friska, unga individer. Distension av rektum, kontraktion av yttre analsfinktern och värmestimulering i det dermatom till vänster på bukväggen (Th 11) som motsvarar rektum användes som olika stimuli.

Rektal distension stimulerade främre delen av gyrus cinguli, insula, talamus och delar av sensoriska cortex, men minskade aktiviteten i bakre delen av gyrus cinguli och i den prefrontala regionen. Smärtsam värmestimulering på Th 11-dermatomet aktiverade samma områden som vid distension av rektum. Kontraktion av externa analsfinktern aktiverade motorkortex och insula.

Främre gyrus cinguli är en del av det limbiska systemet som utgör centrum för både visceral och somatisk smärta. Insula medierar visceral sensoriska upplevelser inklusive smärta. Talamus är relästation för smärtsensationer från banor i ryggmärgen. Det cerebrala aktiveringsmönstret för visceral stimulering motsvarar mönstret för somatisk smärta, vilket antyder att bearbetningen i CNS är identisk för visceral och somatisk smärta.

Dessa observationer bidrar till att öka vår kunskap om vilka delar av CNS som kan vara av betydelse för att upprätthålla normal anorektal funktion. Undersökningen ger emellertid inga svar på frågan om hur olika områden i CNS sin tur påverkar rektum och bäckenbotten.

**Rune Sjö Dahl**

professor, kirurgiska kliniken  
Östergötland/Linköping, Linköping

Bittorf B, et al. Cerebral representation of the anorectum using functional magnetic resonance imaging. *Br J Surg.* 2006;93:1251-7.

# Hög träningsnivå före maratonlopp minskar risken för hjärtskada hos amatörlöpare

Ett flertal studier har dokumenterat hjärt-dysfunktion och biokemiska tecken på hjärtskada var för sig i samband med idrotter som kräver uthållighet, men ingen har övertygande visat ett samband.

I en studie från Massachusetts försökte man fastställa detta samband och finna bakomliggande riskfaktorer. 60 deltagande amatörer i Boston Marathon 2004 och 2005 screenades före och efter loppet med ekokardiografi och serummarkörerna cardiac troponin T (cTnT) och N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP).

De ekokardiografiska fynden efter loppet omfattade ändrad diastolisk fyllnad, ökade pulmonella tryck och ökad högerkammardimension, inklusive nedsatt systolisk funktion i höger kammare. Alla deltagare hade vid baslinjen icke-mätbara troponinnivåer. Efter loppet hade mer än 60 procent ökat cTnT (>0,01 ng/ml), och 40 procent hade en cTnT-nivå på eller över bedömningsgränsen för akut

myokardnekros ( $\geq 0,03$  ng/ml). NT-proBNP-koncentrationerna ökade från 63 pg/ml före loppet till 131 pg/ml ( $P < 0,001$ ) efter.

Ökningen av biomarkörerna korrelerade med de ekokardiografiska fynden, och man fann ett omvänt samband med träningsdistansen. Jämfört med löpare som tränade >72 km/vecka uppvisade löpare som tränade  $\leq 56$  km/vecka hjärt-dysfunktion, myocytskada och ökad NT-



Foto: IBL Bildbyrå

Jämfört med löpare som tränade >72 km per vecka hade löpare som tränade  $\leq 56$  km per vecka hjärt-dysfunktion, myocytskada och ökad NT-proBNP-nivå (alla skillnader statistiskt säkerställda).

proBNP-nivå (alla skillnader statistiskt säkerställda).

Man fann således en ökad risk hos löpare som tränat mindre. Forskarna påpekar dock att det i nuläget inte finns data som antyder längre tids sequelae på basen av dessa resultat. Flera tidigare studier har snarare visat att uthållighets-träning är förknippad med en reduktion av den kardiovaskulära risken och ökad förväntad livslängd.

Denna studie visar på värdet av lämplig förberedelse inför ett maratonlopp. Mer information om hjärtat hos maratonlöpare och kommentarer till denna studie kan erhållas i en ledarartikel i samma nummer av Circulation.

**Isak H Lindstedt**

leg läkare, Universitetssjukhuset i Lund

Neilan TG, et al. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation*. 2006;114:2325-33.

## Inspelade samtal hjälper mödrar

För föräldrar till barn som intensivvårdas på neonatalavdelning är stressen över barnets tillstånd ibland så stor att många har svårt att ta till sig den medicinska information som ges. I en studie har man undersökt om bandinspelningar av läkarsamtalen kan hjälpa föräldrarna att ta informationen till sig. 200 mödrar med intensivvårdade barn på neonatalavdelning har ingått. Hälften av dem fick läkarsamtalen inspelade på band, som de sedan fick lyssna på vid flera tillfällen. Därefter undersöktes hur väl de mindes information om diagnos och behandling och i vilken mån de upplevde stress och ångest eller drabbades av postpartumdepression. Undersökningarna skedde vid flera tillfällen upp till ett år efter det att läkarsamtalen ägt rum.

Resultaten visar att bandinspelningarna visserligen hjälpte mödrarna att minnas den medicinska informationen men att de inte påverkade deras välbefinnande eller deras uppfattning om läkaren vid neonatalavdelningen.

**Anders Hansen**

AT-läkare, Stockholm

anders.hansen@sciencecap.se

BMJ. 2007;334:28-31.

## Stora brister i diagnostiska test för cancer

**BMJ** Dagens behandlingsmetoder för cancersjukdomar grundar sig alltmer på systematiska översikter av diagnostiska test. Men dåliga metoder och dålig redovisning motverkar ofta säkerheten i översikterna.

För att man skall kunna dra förtroendeingivande, tydliga och relevanta kliniska slutsatser av systematiska översikter krävs att dessa uppfyller ett antal kriterier som har att göra med bl a datainsamling och metoder.

Många systematiska översikter gör dock inte detta, visar en studie av Mallett och medförfattare.

Mer än en tredjedel av 89 noggrant analyserade översikter använde sig inte av systematiska metoder vid datainsamlingen eller rapporteringen. 32 procent av översikterna redovisade t ex inte vilket referenstest som man använt sig av, och hela 83 procent redogjorde inte för

sjukdomsstadium hos cancerpatienterna. Många översikter redovisar inte detaljer från de enskilda studierna, vilket gör det svårt att få en överblick av resultatens tillförlitlighet.

Hopblandning av cancerpatienter med olika sjukdomsgrad är också ett problem i många översikter. Endast 40 procent av översikterna gav en definition av positiva testresultat. 80 procent av översikterna redovisade inte hur patientrekryteringen gått till, och flera studier diskuterade inte felkällor som kan uppkomma när man genomför systematiska översikter.

Den dåliga kvaliteten i ett stort antal systematiska översikter av cancertest oroar forskarna, som pekar på att översikterna ofta ligger till grund för kliniska behandlingsrekommendationer. Forskarna menar att kvaliteten på systematiska översikter för cancertest och cancerdiagnostik måste förbättras.

**Zvi Wirschubsky**

med dr, leg läkare, medicinjournalist, Stockholm

»Den dåliga kvaliteten i ett stort antal systematiska översikter av cancertest oroar forskarna ...«

Mallett S, et al. Systematic reviews of diagnostic tests in cancer: review of methods and reporting. *BMJ*. 2006;333:413-6.

# MR-undersökning av barn med cerebral pares ger viktig information

Martin Bax, Clare Tydeman och Olof Flodmark rapporterar i oktobernumret av JAMA [1] från the European Cerebral Palsy Study, som pågår vid flera europeiska centra: i London, Edinburgh, Lissabon, Dublin, Stockholm, Tübingen och Helsingfors. Den aktuella studiens fokus är kliniska och magnetkamera(MR)-korrelat vid cerebral pares.

Det är en stor, populationsbaserad barngrupp som undersökts; 431 (62 procent pojkar) av de totalt 585 barn med cerebral pares, födda 1996–1999, som identifierats vid de olika centra. Författarna har studerat kliniska pre- och perinatale faktorer hos barnen, som har olika typer av cerebral pares, och gått igenom MR-undersökningar av hjärnan på 351 av dem. Man diskuterar också vilka faktorer bakom cerebral pares som skulle kunna vara åtkomliga för prevention.

I ca 40 procent av fallen hade modern haft en infektion under graviditeten, och för 19 procent rörde det sig om en urinvägsinfektion. Motsvarande andel med urinvägsinfektion i en jämförelsegrupp var ca 3 procent. 12 procent av graviditeterna var flerbördsgraviditet (11 procent tvillingar); jämförelsetalet är ca 1,5 procent. Vid var fjärde graviditet med flerbörd hade behandling för infertilitet givits.

**Drygt hälften** av barnen med cerebral pares hade fötts efter fullgången graviditet, ca 11 procent hade fötts extremt underburna (graviditetstid <28 veckor), 16 och 18 procent hade fötts mycket respektive måttligt underburna (graviditetstid 28–31 respektive 32–36 veckor). Knappt 20 procent av barnen var tillväxthämmade vid födseln. Drygt två tredjedelar av bar-

nen hade vårdats på neonatal avdelning. Vid den kliniska undersökningen var barnens medelålder 46 månader. Diplegi var den vanligaste formen av skada (34 procent), följt av hemiplegi (26 procent), fullgångna och underburna barn sammanlagt. Att barn med cerebral pares även har andra funktionsnedsättningar än motoriska framhålls och redovisas avseende epilepsi, kommunikationssvårigheter och synproblem, och författarna refererar till den nya definitionen av cerebral pares [2].

MR, som hade utförts på 81 procent av barnen i den kliniskt undersökta gruppen, kunde i många fall avslöja bakomliggande patologi och tidpunkt för skadetillfället och var starkt korrelerad med den kliniska bilden. Författarna understryker värdet av att alla barn med cerebral pares undersöks med MR.

Den vanligaste avvikelserna (42 procent) var vitsubstansskada (»white-matter damage of immaturity«). Denna skadeform sågs framför allt hos barnen med diplegi (71 procent) och var också vanlig i gruppen med hemiplegi och tetraplegi. Vitsubstansskada är typisk för barn födda före 34 graviditetsveckor men påvisades också hos 25 procent av de fullgångna barnen. Skadans utbredning kunde relateras till den kliniska bilden. Utifrån MR-data konkluderar författarna att orsaken till cerebral pares hos ca 20 procent av

.....  
**»MR ... kunde i många fall avslöja bakomliggande patologi och tidpunkt för skadetillfället och var starkt korrelerad med den kliniska bilden.«**

barnen skulle kunna härledas till skademoment under förlossningen. Preventionsmöjligheter diskuteras, t ex betydelsen av att upptäcka och behandla infektion hos modern under graviditet, kontroll av flerbördsgraviditet, möjligheten att upptäcka koagulationsstörningar hos modern med tanke på cerebral trombosrisk hos barnet och att kliniskt följa upp de barn som krävt neonatalvård.

**I en efterföljande** kommentar i samma nummer av JAMA skriver Msall [3] att majoriteten av barnen i studien inte har ett svårt rörelsehinder, utan diplegi eller hemiplegi. Min kommentar är att vad som kan betraktas som lätt cerebral pares, utgående från rörelsehindret, ofta ändå innebär betydande kognitiva svårigheter i form av ojämn begåvningsprofil, ofta med bättre språklig än icke-språklig förmåga. Denna kognitiva profil riskerar att maskerar de »osynliga« kognitiva svårigheterna, som t ex uppmärksamhetsstörningar och visuo-spatiala problem; svårigheter som – om de inte identifieras – ger stora inlärningsproblem [4].

**Elisabeth Fernell**  
 överläkare, neuropediatrika verksamheten, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, och utvecklingsneurologiska enheten, Mariestad

1. Bax M, et al. Clinical and MRI correlates of cerebral palsy. The European Cerebral Palsy Study. JAMA. 2006;296:1602-8.
2. Bax M, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2005;47:571-6.
3. Msall ME. Complexity of the cerebral palsy syndromes. Toward a developmental neuroscience approach. JAMA. 2006;296:1650-2.
4. Pirila S, et al. A retrospective neurocognitive study in children with spastic diplegia. Dev Neuropsychol. 2004;26:679-90.

## Behandlingseffekt i djurstudier stämmer ofta inte på människa

**BMJ** Behandlingseffekten av ett givet läkemedel skiljer sig ofta åt när man jämför djurstudier med kliniska data (på människor).

En bidragande orsak till detta tros vara att djurstudier ofta misslyckas med att efter skapa ett kliniskt sjukdomstillstånd; detta enligt en studie av forskare från Storbritannien och Argentina som presenteras i BMJ.

Studien är en systematisk genomgång av ett flertal studier av behandlingseffekten av olika preparat på såväl djur som

människa. Bland annat har studierna omfattat steroider vid skallskada, anti-fibrinolytika vid blödning, trombolys och tirilazad vid akut ischemisk stroke och bisfosfonater vid osteoporos.

Resultaten visar att behandlingseffekten skilde sig markant åt mellan djur och människa för vissa studerade preparat. Kortikosteroider hade exempelvis en gynnsam effekt på skallskada i djurstudier men ingen bevisad effekt på människor.

Tirilazad hade en gynnsam effekt på ischemisk stroke hos djur men visade sig försämra prognosen för människor.

Forskarna spekulerar över att en bidragande orsak till skillnaderna är att djurstudierna inte lyckats efter skapa ett kliniskt sjukdomstillstånd på ett adekvat sätt och att man inom preklinisk forskning kring behandlingseffekter av olika preparat bör fokusera mer på att skapa bättre djurmodeller.

**Anders Hansen**  
 AT-läkare, Stockholm  
 anders.hansen@sciencecap.se

BMJ. doi: 10.1136/bmj.39048.407928.BE

## Danskar ställer lägre krav och är lyckligare

Vid undersökningar av hur lyckliga och allmänt tillfredsställda individer i olika delar av världen är brukar Danmark placera sig högt. I en EU-finansierad undersökning (Eurobarometer) återfinns danskarna som det folk som är mest tillfreds med livet i Europa. Två tredjedelar av undersökta danskar uppger att de är »mycket nöjda« med livet överlag. Sverige återfinns på en tredjeplats. Närmare



Att inte vänta sig så mycket av framtiden och att glädja sig åt ett fotbollsguld gör danskarna till ett lyckligt folk.

Foto: iBL Bildbyrå

50 procent av tillfrågade svenskar anser att de är mycket nöjda. Finland återfinns en bit ned på listan, och drygt 30 procent ser sig mycket nöjda med livet överlag.

Danska forskare har i en studie, gjord med vad som måste betecknas som »glimten i ögat«, försökt bena ut vad det är som gör att danskarna verkar mer tillfreds än just svenskar och finländare. Studien presenteras i BMJ och bygger på data från bl a Eurobarometer-undersökningen. Forskarna konstaterar att det finns en mängd anledningar till att danskarna är mer nöjda än svenskarna och finländarna. Till de viktigaste hör, enligt studien, att danskar överlag verkar ha lägre förväntningar på tillvaron. Detta baseras i sin tur på undersökningar av hur danskar ser på det kommande året, där de tenderar vara mer pessimistiska än svenskar och finländare. Framgångar för landets elitidrottare, exempelvis det danska EM-guldet i fotboll 1992, och ett välutbyggt välfärdssystem är ytterligare centrala faktorer som bidrar till den danska tillfredsställelsen.

Hög konsumtion av alkohol och tobak är korrelerat med lågt välbefinnande. Något paradoxalt är det således att danskarna återfinns i topp på listan trots den, som bekant, höga konsumtionsnivån av just tobak och alkohol.

**Anders Hansen**  
AT-läkare, Stockholm  
anders.hansen@sciencecap.se

BMJ. 2006;333:1289-91.

## Sänkt lungfunktion vid födseln ökar astmarisken vid 10 års ålder

Flera studier har tidigare visat att sänkt lungfunktion redan under de första levnadsveckorna ökar risken för astmabesvär upp till skolåldern [1, 2]. På studier har dock undersökts sambanden mellan tidig lungfunktion och risk att utveckla astma senare i livet.

Dr Håland och kolleger i Oslo presenterade nyligen resultaten från en studie av tidig lungfunktion och risken att utveckla astma i en prospektiv födelsekohort på 616 barn som följts upp till 10 års ålder [3].

**Lungfunktionen skattades** kort efter födseln (medelålder 2,7 dagar) genom att tida flöde-volympkurvor registrerades och kvoten av tidal flöde-volym,  $t_{PTEF}/t_E$ , beräknades ( $t_{PTEF}$  motsvarar tiden till maximalt expiratoriskt flöde och  $t_E$  den totala tiden för expiration). Kvoten  $t_{PTEF}/t_E$  representerar bl a storleken på luftvägarna, och ett lågt värde kan vara tecken på obstruktivitet. Lungans eftergivlighet (compliance) mättes också via registrering av tryckförhållanden i luftvägar och alveoler under tillfällig luftvägsokklusion och normal andning.

Huvudresultatet är att i gruppen barn med en  $t_{PTEF}/t_E$ -kvot under medianvärdet, dvs sänkt lungfunktion, var förekomsten av astma och bronkiell hyperreaktivitet vid 10 års ålder klart högre än i gruppen med en kvot över medianvärdet (14,6 mot 7,5 procent för astma respektive 9,1 mot 4,9 procent för hyperreaktivitet). Även sänkt eftergivlighet i lungorna vid födseln ökade risken för senare utveckling av astma, och resultaten kontrollerades för bl a kön, mammans rökning under graviditeten och ärftlighet för astma och allergi.

Författarna konkluderar att lungfunktionsförändringar som påverkar risken att utveckla astma finns etablerade redan kort efter födseln och att dessa kan

upptäckas med relativt enkla och icke-invasiva metoder.

**Studien är välgjord** och stärker tidigare fynd att sjukdomsutveckling i lungorna startar tidigt i livet, kanske redan under fosterstadiet [4]. Det är också välkänt att majoriteten av vuxna individer med astma har symtomdebut redan som barn [5]. En kliniskt viktig fråga är om metoderna som använts i denna studie kan användas för att identifiera individer med senare ökad risk för astma och lungfunktionsnedsättning. Metodernas negativa prediktiva värden, dvs sannolikheten för att en individ med negativt test inte kommer att utveckla sjukdom, var upp mot 90 procent för astma vid 10 års ålder.

**De positiva prediktiva värdena**, dvs sannolikheten för att en individ med positivt test kommer att utveckla sjukdom, var dock endast runt 15 procent för astma vid 10 års ålder och något högre (24 procent) för astma någon gång upp till 10 års ålder.

Med andra ord kan man med dessa metoder relativt väl identifiera de individer som kommer att vara friska avseende astma vid 10 års ålder, medan metoderna ger sämre möjligheter att identifiera de individer som verkligen kommer att utveckla astma.

**Studien ger ändå** ett mycket värdefullt bidrag till förståelsen av sjukdomsutvecklingen i lungor och andningsvägar, men metoderna är ännu inte lämpliga som screeningtest för risken att senare utveckla astma, vilket författarna själva lyfter fram i diskussionen.

**Erik Melén**

ST-läkare, med dr,  
Astrid Lindgrens barnsjukhus,  
Institutet för miljömedicin,  
Karolinska institutet, Stockholm

.....  
»Med andra ord kan man med dessa metoder relativt väl identifiera de individer som kommer att vara friska avseende astma vid 10 års ålder, medan metoderna ger sämre möjligheter att identifiera de individer som verkligen kommer att utveckla astma.«

1. Martinez FD, et al. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med.* 1988;319(17):1112-7.
2. Palmer LJ, et al. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):37-42.
3. Håland G, et al. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1682-9.
4. Gilliland FD, et al. Effects of early onset asthma and in utero exposure to maternal smoking on childhood lung function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(6):917-24.
5. Lowe L, et al. Childhood asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2003;3(2):109-14.