

Landbrugseksponering som voksen beskytter mod nyopstået allergisk sensibilisering

SAMMENDRAG

Forekomsten af allergi har steget støt i den industrialiserede del af verden. Det har dog vist sig at forekomsten af allergi ikke er ens for alle dele af befolkningen. Tidligere studier har vist, at der er en lavere forekomst af allergi blandt børn, der er opvokset på en gård og hos landmænd. Hidtidigt har det været antaget at den mindre forekomst af allergi hos landmænd skyldtes, at de sandsynligvis også var opvokset på en gård, og derfor drog nytte af den eksponering de havde opnået i deres barndom. Vores studie af landmænd har dog vist, at landbrugseksponering har en yderligere beskyttende effekt mod allergisk sensibilisering uafhængigt af barndomseksponeringen. Det viser sig tilmed at landmænd, der ikke er opvokset på en gård, har en større effekt af den landbrugseksponering de udsættes for som voksen, end de landmænd, der har opnået eksponeringen tidligere i livet. I de europæiske befolkningsstudier af allergi har der været stort fokus på den positive effekt af landbrugseksponering, og det er lykkedes os at vise, at der i Danmark eksisterer en by land gradient af allergisk sensibilisering, høfeber og astma, hvor opvækst i en landsby, landdistrikt eller på en gård alle viser sig at være associeret med mindre forekomst af allergi end i storbyen.

Grethe Elholm, forsker og postdoc, PhD, MSc ved Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet

KONTAKTADRESSE:
Grethe Elholm
Institut for Folkesundhed
Sektion for Miljø, Arbejde og Sundhed
Aarhus Universitet
DK 8000 Aarhus C
gelh@ph.au.dk

GRETHE ELHOLM

Adskillige studier har vist, at opvækst på landet beskytter mod allergi (1–6) og andre inflammatoriske lidelser (7). Studier af landmænd har også vist at det at arbejde som landmand er associeret med mindre forekomst af allergi (8–10), selv om nogle dog mener at sådanne fund kan skyldes selektion ud af faget (11).

Opfølgingsstudie Landbrugseksponering

I det danske Sund Stald-studie (SUS), har vi blandt andet undersøgt effekten af landbrugseksponering hos voksne over en 15 årig periode, samtidig med at vi havde kendskab til opvækststed (12, 13).

Kohorten bestod af 994 unge landmænd og 172 kontroller fra landet eller mindre byer med en gennemsnitlig alder på 19 år ved inklusionen. Deltagerne fik taget blodprøve til specifik IgE-analyse og de blev priktestet for at undersøge tilstedeværelsen af allergisk sensibilisering overfor fire specifikke luftbårne allergener (birk, græs, kat og husstøvmider (HSM)). En priktest blev registreret som positiv med en pabel størrelse ≥ 3 mm i diameter. For specifik IgE blev både 0,35 and 0,70 kU/L brugt som tærskelværdi. Her har vi kun vist resultaterne for 0,35 kU/L, da vi så samme resultater ved brug af den højere tærskelværdi (TABEL 1, SE SIDE 54).

Information blev indsamlet både ved start af projektet og 14–15 år senere ved opfølgingsprojektet. Landbrugseksponering blev evalueret

i forhold til arbejde som landmand og eksponering for specifikke produktionsdyr i opfølgingsperioden. Det at arbejde som landmand blev klassificeret som aldrig, eks- og nuværende landmand i opfølgingsperioden; deltagere der forlod landbruget i opfølgingsperioden blev alle klassificeret som eks-landmænd. Eksponeringen for produktionsdyr blev delt op i fire undergrupper; ingen dyr, svin, køer og en kombination af svin og køer. Ændring i allergisk sensibilisering blev analyseret ved hjælp af en logistisk regressionsmodel som undersøgte effekten af landbrugsarbejde og eksponering for specifikke produktionsdyr efter at have justeret for kæledyrseksponering i barndommen og rygning. Efterfølgende blev analyserne stratificeret for opvækst på en gård.

Analyserne viste at det at arbejde som landmand i opfølgingsperioden var signifikant associeret med mindre nyopstået sensibilisering, hvilket støtter hypotesen om en beskyttende effekt af landbrugseksponering. Arbejde som landmand i hele opfølgingsperioden havde en stærkere association til mindre nyopstået sensibilisering end det at være eks-landmand, selv om en beskyttende effekt også sås for eks-landmændene. Den beskyttende effekt af landbrugseksponering sås både for deltagere med og uden opvækst på en gård, men største effekt sås hos de voksne, der ikke var vokset op på landet.

Eksponering for produktionsdyr

Landbrugsarbejde kan bestå af mange forskellige eksponeringer.



Blive landmand og undgå allergi. En opfølgingsstudie viser at vedvarende landbrugseksponering som voksen er associeret med nedsat risiko for at udvikle nyopstået sensibilisering uafhængigt af barndomseksponeringen. FOTO: COLOURBOX

For at undersøge effekten af produktionsdyr-eksponeringen på udviklingen af sensibilisering, analyserede vi også effekten af eksponering overfor forskellige typer af produktionsdyr (TABEL 2, SE SIDE 54).

Eksponering for produktionsdyr som voksen var associeret med nedsat risiko for at udvikle nyopstået sensibilisering, og dette så vi i forbindelse med eksponering overfor

svin, køer og kombinationen af svin og køer i forhold til de deltagere, der ikke havde været udsat for nogen eksponering overfor produktionsdyr. Den beskyttende effekt af eksponeringen overfor produktionsdyr sås for alle deltagere, men var mest udtalt for de deltagere, der ikke var født og opvokset på en gård. Sandsynligvis fordi landmænd, der var opvokset på en gård, stadig havde en effekt af

eksponeringen under opvæksten i voksenalderen.

Dette er det første opfølgingsstudie, der har fulgt ændringerne af allergisk sensibilisering hos unge voksne, samtidig med at tage højde for både nuværende landbrugseksponering og landbrugseksponering i barndommen. Landbrugseksponering som voksen viste en signifikant beskyttende effekt mod nyopstået allergisk sensi-

TABEL 1. Odds ratio for nyopstået sensibilisering afhængigt af arbejde som landmand stratificeret for opvækst på landet.

Landbrugsarbejde	(-) Opvækst på landet			(+) Opvækst på landet		
	Aldrig landmand	Ex-landmand	Nuværende landmand	Aldrig landmand	Ex-landmand	Nuværende landmand
	OR (95% CI)			OR (95% CI)		
IgE n [†] (N) [#] Sensibilisering overfor én eller flere allergener	11 (100)	12 (213)	3 (110)	0 (17)	13 (184)	19 (260)
Sensibilisering overfor én eller flere allergener	1	0.47 (0.19–1.14)	0.19 (0.05–0.74)	1	*	
Pollen (græs og/eller birk)	1	0.31 (0.14–0.68)	0.09 (0.02–0.42)	1	1.49 (0.18–12.05)	0.84 (0.10–6.87)
Græs	1	0.31 (0.11–0.91)	#	1	1.01 (0.12–8.36)	0.28 (0.03–2.64)
Birk	1	0.34 (0.13–0.87)	0.14 (0.03–0.65)	1	*	
Kat	1	0.69 (0.11–4.31)	#	1	0.19 (0.02–2.34)	0.07 (0.003–1.24)
HSM	1	1.07 (0.31–3.65)	0.48 (0.09–2.69)	1	0.61 (0.07–5.40)	0.80 (0.09–6.61)
SPT n [†] (N) [#] Sensibilisering overfor én eller flere allergener	17 (109)	33 (247)	12 (120)	4 (18)	19 (203)	27 (275)
Sensibilisering overfor én eller flere allergener	1	0.83 (0.44 - 1.57)	0.57 (0.26 - 1.26)	1	0.36 (0.11 - 1.22)	0.38 (0.12–1.25)
Pollen (græs og/eller birk)	1	0.44 (0.22 - 0.91)	0.37 (0.15 - 0.91)	1	0.49 (0.13–1.85)	0.44 (0.12–1.63)
Græs	1	0.49 (0.22 - 1.13)	0.41 (0.15 - 1.15)	1	0.55 (0.11–2.65)	0.37 (0.08–1.82)
Birk	1	0.54 (0.19 - 1.53)	0.22 (0.04 - 1.12)	1	0.56 (0.06–4.96)	0.86 (0.11–7.00)
Kat	1	0.83 (0.19 - 3.58)	0.32 (0.03 - 3.15)	1	0.18 (0.03–1.06)	0.07 (0.009–0.52)
HSM	1	1.42 (0.58 - 3.46)	1.14 (0.39 - 3.25)	1	0.47 (0.12–1.78)	0.41 (0.11–1.52)

Logistisk regressions analyser stratificeret for opvækst på landet og justeret for kæledyrseksponering i barndommen og rygning. Resultaterne er præsenterede som odds ratioer (OR) med 95 % sikkerhedsintervaller (95% CI). Sensibilisering over for én eller flere allergener svarer til sensibilisering overfor græs, birk, kat og/eller HSM, og variabelen består derfor af deltagere der ikke var sensibiliserede overfor nogen af de fire allergener ved baseline, og som var blevet sensibiliseret over for en eller flere af de fire allergener i opfølgingsperioden.

[†] n er antallet af deltagere der udviklede specifik sensibilisering overfor en eller flere af de fire allergener i opfølgingsperioden i den specificerede gruppe.

[#] N er det totale antal deltagere som ikke var sensibiliseret overfor nogen af de fire allergener ved baseline i den specificerede gruppe.

* ingen deltagere sensibiliseret i kontrol gruppen, hvilket gør analysen ustabil

TABEL 2. Odds ratio for nyopstået sensibilisering afhængigt af produktionsdyrs-eksponering som voksen stratificeret for opvækst på landet.

Produktionsdyrs eksponering som voksen	(-) Opvækst på landet				(+) Opvækst på landet			
	Ingen	Svin	Køer	Svin + køer	Ingen	Svin	Køer	Svin + køer
	OR (95% CI)				OR (95% CI)			
IgE n [†] (N) [#] Sensibilisering overfor én eller flere allergener	11 (104)	2 (72)	4 (76)	9 (171)	0 (21)	8 (118)	9 (83)	15 (239)
Sensibilisering overfor én eller flere allergener	1	0.24 (0.05–1.13)	0.42 (0.12–1.39)	0.43 (0.12–1.39)	1	*		
Pollen (græs og/eller birk)	1	0.15 (0.03–0.68)	0.20 (0.06–0.72)	0.25 (0.10–0.59)	1	1.21 (0.14–10.65)	2.06 (0.24–17.78)	1.35 (0.17–10.83)
Græs	1	#	0.13 (0.02–1.01)	0.24 (0.07–0.79)	1	0.81 (0.09–7.64)	1.14 (0.12–10.78)	0.58 (0.07–5.01)
Birk	1	0.23 (0.05–1.07)	0.19 (0.04–0.93)	0.26 (0.09–0.74)	1	*		
Kat	1	1.68 (0.23–12.39)	0.69 (0.06–7.91)	§	1	0.21 (0.01–3.68)	0.28 (0.12–5.06)	0.09 (0.005–1.64)
HSM	1	0.85 (0.15–4.81)	0.75 (0.13–4.22)	0.96 (0.26–3.50)	1	0.39 (0.07–2.32)	0.43 (0.07–2.79)	0.43 (0.09–2.13)
SPT n [†] (N) [#] Sensibilisering overfor én eller flere allergener	18 (118)	11 (87)	11 (83)	21 (192)	5 (24)	9 (120)	14 (91)	22 (261)
Sensibilisering overfor én eller flere allergener	1	0.79 (0.35–1.78)	0.79 (0.35–1.79)	0.63 (0.32–1.25)	1	0.31 (0.09–1.03)	0.70 (0.22–2.20)	0.35 (0.12–1.04)
Pollen (græs og/eller birk)	1	0.38 (0.13–1.07)	0.35 (0.12–1.00)	0.44 (0.21–0.92)	1	0.27 (0.07–1.09)	0.68 (0.19–2.44)	0.44 (0.14–1.41)
Græs	1	0.43 (0.13–1.38)	0.39 (0.12–1.24)	0.46 (0.19–1.07)	1	0.22 (0.04–1.17)	0.61 (0.14–2.63)	0.36 (0.09–1.39)
Birk	1	0.21 (0.02–1.73)	0.19 (0.02–1.59)	0.68 (0.24–1.93)	1	0.44 (0.04–5.07)	1.50 (0.17–13.55)	1.07 (0.13–8.70)
Kat	1	1.09 (0.18–6.74)	1.53 (0.30–7.82)	0.20 (0.02–1.99)	1	0.14 (0.02–0.88)	0.09 (0.009–0.90)	0.06 (0.009–0.38)
HSM	1	1.43 (0.48–4.25)	1.04 (0.32–3.40)	1.46 (0.59–3.69)	1	0.21 (0.05–0.89)	0.62 (0.17–2.22)	0.41 (0.13–1.32)

Logistisk regressions analyser stratificeret for opvækst på landet og justeret for kæledyrseksponering i barndommen og rygning. Resultaterne er præsenterede som odds ratioer (OR) med 95 % sikkerhedsintervaller (95% CI). Sensibilisering over for én eller flere allergener svarer til sensibilisering overfor græs, birk, kat og/eller HSM, og variabelen består derfor af deltagere der ikke var sensibiliserede overfor nogen af de fire allergener ved baseline, og som var blevet sensibiliseret over for en eller flere af de fire allergener i opfølgingsperioden.

[†] n er antallet af deltagere der udviklede specifik sensibilisering overfor en eller flere af de fire allergener i opfølgingsperioden i den specificerede gruppe.

[#] N er det totale antal deltagere som ikke var sensibiliseret overfor nogen af de fire allergener ved baseline i den specificerede gruppe.

§ Ingen deltagere sensibiliseret overfor dette allergen på opfølgningstidspunktet

* ingen deltagere sensibiliseret i kontrol gruppen, hvilket gør analysen ustabil

TABEL: FORFATTER

TABEL: FORFATTER

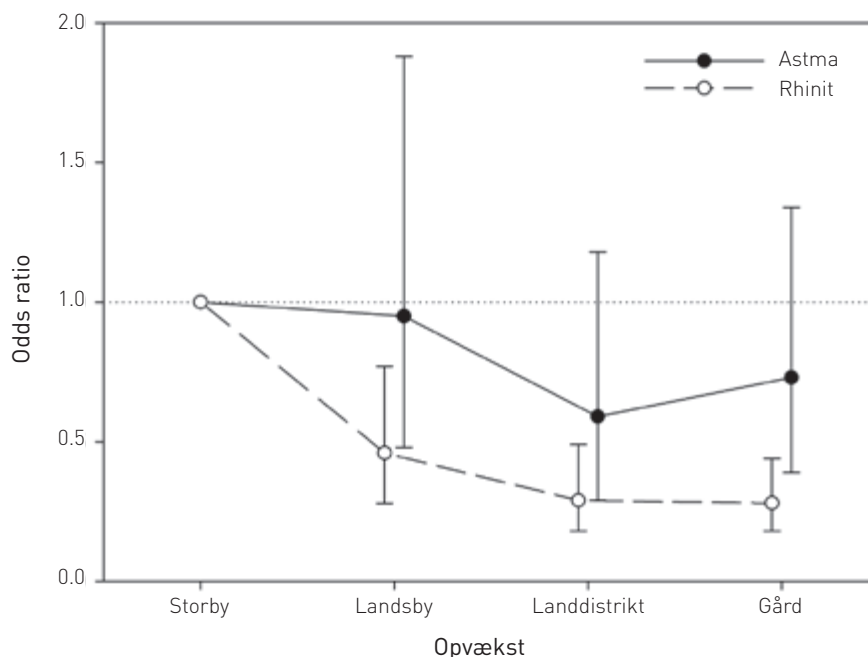
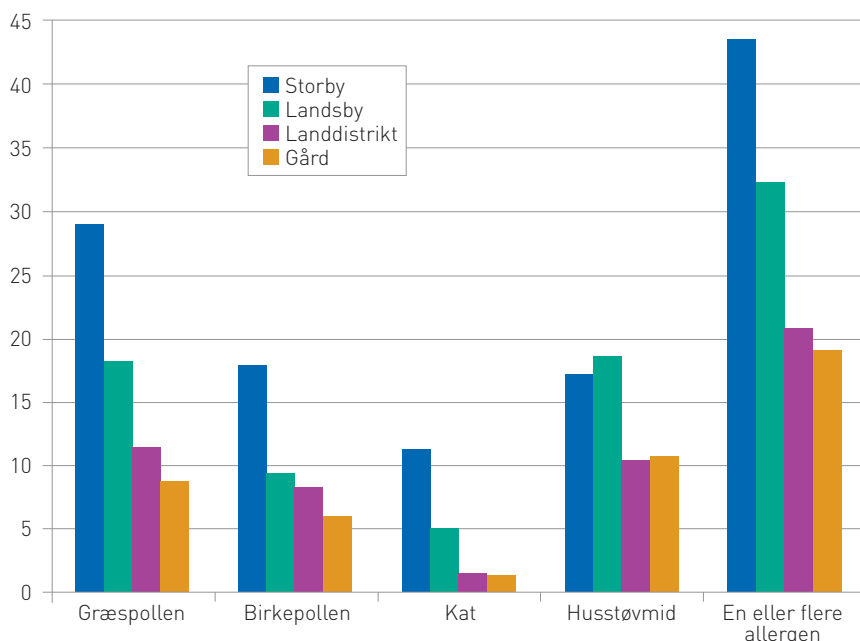
bilisering uafhængigt af landbrugs-eksponering tidligere i livet.

Næsten halvdelen af den oprindelige kohorte blev af forskellige årsager ikke genundersøgt ved opfølgingsstudiet. Analyser af deltagerne har dog vist, at deltagerne vi mistede i opfølgingsperioden ikke var signifikant forskellige fra de deltagere der fortsat indgår i studiet i forhold til atopi og generelle demografiske data ved baseline. Vi anser det derfor usandsynligt at selektionsbias har haft en markant effekt på resultaterne af analyserne.

Forskeller mellem by og land

Vi har efterfølgende også haft mulighed for at undersøge forskellen af allergisk sensibilisering mellem land og by (14) ved at sammenligne prævalensen af sensibiliserings i SUS landmands-kohorten (12) med prævalensen Health2006 storby-kohorten (15). Forskellen i forekomsten af allergi mellem land og by er blevet observeret globalt. Det er muligt at studere urbaniseringen i udviklingslandene mens den sker, og i den forbindelse også undersøge eventuelle ændringer i sygdomsbilledet i den pågældende befolkning. Studier fra Afrika har vist at befolkningen, der bor fjernt fra industrialiserede områder, har mindre forekomst af allergi (16, 17).

FIGUR 1. By land gradienten af forekomsten af specifik allergisk sensibilisering i forhold til opvækststed.



FIGUR 2. By land gradienten af forekomsten af allergisk sygdom (astma og høfeber) i forhold til opvækst sted som odds ratioer (95% CI). Analyser blev justeret for nuværende rygning.

Endvidere har studier fra Fjernøsten vist, at der findes en by land forskel i prævalensen af allergisk sygdom (18, 19). Som tidligere nævnt er det grundigt undersøgt i adskillige europæiske studier, at børn der bor på landet har mindre forekomst af allergi og allergisk sygdom (20, 21) og dette er blevet kædet sammen med den øgede mikrobielle eksponering (4, 22). Sammenligningen af de to danske kohorte gjorde det muligt at

undersøge forskellen i forekomsten af allergisk sensibilisering i fire individuelle kategorier af urbanisering i stedet for den klassiske dikotome opdeling af land og by.

Den kombinerede SUS- og Health2006-kohorte bestod af 1236 mandlige deltagere i alderen 30–40 år, som blev inddelt i fire kategorier i forhold til opvækststed; Storby, landsby, landdistrikt eller på en gård med dyr. Allergisk sensibilisering blev undersøgt ved samme metode som beskrevet ovenfor, og dette gjorde sig gældende for begge kohorter.

Ved denne sammenligning fandt vi at forekomsten af specifik allergisk sensibilisering (FIGUR 1), rhinit og astma (FIGUR 2) var mindre og mindre jo mere landligt deltagerne var vokset op. Disse analyser er de første til at vise en by land gradient af allergisk sensibilisering i en så homogen population i et industrialiseret land.

Afsluttende opsummering

Nyopstået allergisk sensibilisering i barndommen kan skyldes både genetisk disposition og miljømæssige faktorer (22). Eftersom der kun er ganske få opfølgingsstudier af ændring i sensibilisering over tid hos voksne, er determinanterne for nyopstået og vedvarende allergisk sensibilisering hos voksen langt fra

undersøgt til bunds endnu. Vi ved dog fra studier af børn, der er født og opvokset på en gård at miljømæssige faktorer som mikrobiel diversitet og kost er associeret med den beskyttende landbrugseffekt [4, 23] og vi har selv været med til at vise, at opvækst på en gård, i et landligt miljø eller i en mindre by, er associeret med mindre forekomst af allergisk sensibilisering og sygdom i forhold til opvækst i storbyen. Vores studie har vist at vedvarende landbrugseksponering som voksen er associeret med nedsat risiko for at udvikle nyopstået sensibilisering. Vi kan således konkludere, at landbrugseksponering ikke kun beskytter mod nyopstået sensibilisering ved barndomseksponering, men også ved eksponering som voksen. Det at arbejde på en gård har således en beskyttende effekt mod vedvarende og nyopstået sensibilisering overfor almindelige allergener uafhængigt af barndomseksponeringen. Vores studie har dog ikke fastsat hvilke faktorer der kan holdes ansvarlige for denne beskyttende effekt af landbrugseksponering, men vi kan dog sige at en tydelig association ses for landbrugsarbejde og eksponering for produktionsdyr.

Taksigelser

De beskrevne arbejder har været en del af mine PhD-studier på Institut for Folkesundhed ved Aarhus Universitet, og jeg takker SUS-deltagerne og mine samarbejdspartnere for deres bidrag i disse uddybtte studier.

REFERENCER

- Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. Clin Exp Allergy 1999; 29(1): 28-34.
- Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. Clin Exp Allergy 2000; 30(2): 194-200.
- von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R, Riedler J, Ehlermann S, Maisch S et al. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. Clin Exp Allergy 2000; 30(9): 1230-4.
- Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. N Engl J Med 2011; 364(8): 701-9.
- Von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. Nat Rev Immunol 2010; 10(12): 861-8.
- Timm S, Svanes C, Janson C, Sigsgaard T, Johannessen A, Gislason T et al. Place of upbringing in early childhood as related to inflammatory bowel diseases in adulthood: a population-based cohort study in Northern Europe. Eur J Epidemiol 2014; 29(6): 429-37.
- Timm S, Frydenberg M, Janson C, Campbell B, Forsberg B, Gislason T et al. The Urban-Rural Gradient In Asthma: A Population-Based Study in Northern Europe. Int J Environ Res Public Health 2015; 13(1).
- Eduard W, Omenaas E, Bakke PS, Douwes J, Heederik D. Atopic and non-atopic asthma in a farming and a general population. Am J Ind Med 2004; 46(4): 396-9.
- Smit LA, Heederik D, Doekes G, Lammers JW, Wouters IM. Occupational endotoxin exposure reduces the risk of atopic sensitization but increases the risk of bronchial hyperresponsiveness. Int Arch Allergy Immunol 2010; 152(2): 151-8.
- Basinas I, Schlunssen V, Heederik D, Sigsgaard T, Smit LA, Samadi S et al. Sensitisation to common allergens and respiratory symptoms in endotoxin exposed workers: a pooled analysis. Occup Environ Med 2012; 69(2): 99-106.
- Le MN, Kauffmann F, Eisen EA, Kennedy SM. The healthy worker effect in asthma: work may cause asthma, but asthma may also influence work. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(1): 4-10.
- Elholm G, Omland O, Schlunssen V, Hjort C, Basinas I, Sigsgaard T. The cohort of young Danish farmers - A longitudinal study of the health effects of farming exposure. Clin Epidemiol 2010; 2: 45-50.
- Elholm G, Schlunssen V, Doekes G, Basinas I, Bibby BM, Hjort C et al. Become a farmer and avoid new allergic sensitization: adult farming exposures protect against new-onset atopic sensitization. J Allergy Clin Immunol 2013; 132(5): 1239-41.
- Elholm G, Linneberg A, Husemoen LL, Omland Ø, Grønager PM, Sigsgaard T et al. The Danish urban-rural gradient of allergic sensitization and disease in adults. Clin Exp Allergy 2016; 46(1): 103-11.
- Hersoug LG, Husemoen LL, Sigsgaard T, Madsen F, Linneberg A. Indoor exposure to environmental cigarette smoke, but not other inhaled particulates associates with respiratory symptoms and diminished lung function in adults. Respirology 2010; 15(6): 993-1000.
- Van Niekerk CH, Weinberg EG, Shore SC, Heese HV, Van SJ. Prevalence of asthma: a comparative study of urban and rural Xhosa children. Clin Allergy 1979; 9: 319-4.
- Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A, Lewis S, Parry E, Britton J. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. Lancet 1997; 350: 85-90.
- Wong GW, Ko FW, Hui DS, Fok TF, Carr D, von ME, Zhong NS, Chen YZ, Lai CK. Factors associated with difference in prevalence of asthma in children from three cities in China: multicentre epidemiological survey BMJ 2004; 329: 486.
- Kim YK, Chang YS, Lee MH, Hong SC, Bae JM, Jee YK, Chun BR, Cho SH, Min KU, Kim YY. Role of environmental exposure to spider mites in the sensitization and the clinical manifestation of asthma and rhinitis in children and adolescents living in rural and urban areas. Clin Exp Allergy 2002; 32: 1305-9.
- Barnes M, Cullinan P, Athanasaki P, MacNeill S, Hole AM, Harris J, Kalogeraki S, Chatzinikolaou M, Drakonakis N, Bibaki-Liakou V, Newman Taylor AJ, Bibakis I. Crete: does farming explain urban and rural differences in atopy? Clin Exp Allergy 2001; 31: 1822-8.
- Bibi H, Hoshoyov D, Feigenbaum D, Nir P, Shiachi R, Scharff S, Peled R. Comparison of positive allergy skin tests among asthmatic children from rural and urban areas living within small geographic area. Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 88: 416-20.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ 1989; 299(6710): 1259-60.
- Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. Clin Exp Allergy 1999; 29(1): 28-34.