

Risikofaktorer for astma og allergi i landbruket

SAMMENDRAG:

Forurensninger i gårdsmiljøet, oppvekst på gård og allergisk sensibilisering er de viktigste kjente faktorer for utvikling av astma og allergi hos bønder.

En helseundersøkelse utført i 1991 gir informasjon om forekomst av astma og allergi i norsk landbruk. Undersøkelsen viste at bare 20% av bøndene med aktiv astma var atopikere. Forekomsten av astma var høyere hos ikke-atopiske bønder med dyreoppdrett enn bønder uten dyr. Derimot hadde færre atopiske bønder som drev med dyreoppdrett astma. Sammenlignet med den generelle befolkningen, hadde færre bønder astma mens atopi var mer likt fordelt. Videre fant man at dyrehold og eksponering for biologiske og kjemiske faktorer er viktige risikofaktorer for aktiv astma hos bønder uten atopi, hvilket tyder på at en del av de ikke-allergiske astmatilfellene er yrkesrelatert. De samme faktorene synes å ha en beskyttende effekt på astma hos atopiske bønder. Forskjellen mellom atopiske og ikke-atopiske bønder i responsen på eksponering har sannsynligvis sammenheng med at mekanismene for utvikling av astma i de to gruppene er ulike, men vi vet foreløpig ikke hvordan.

Færre bønder har astma enn den generelle befolkningen i samsvar med hygienehypotesen, men dette kan også forklares med seleksjon inn i landbrukspopulasjonen. Selv om færre høyt eksponerte bønder har atopi enn lavt eksponerte bønder, har atopiske bønder sannsynligvis en høy risiko for at eksponering i yrket utløser astma fordi mange atopiske bønder er sensibilisert for allergener i bondens arbeidsmiljø.

Wijnand Eduard

er forskningssjef ved avdeling for kjemisk og biologisk arbeidsmiljø ved Statens arbeidsmiljøinstitutt. Spesialiteter er epidemiologi, eksponeringskarakterisering og biologiske faktorer.

KONTAKTADRESSE:

Wijnand Eduard

Avdeling for kjemisk og biologisk arbeidsmiljø
Statens arbeidsmiljøinstitutt
Box 8149 Dep.
0033 Oslo
Wijnand.Eduard@stami.no

WIJNAND EDUARD, Statens arbeidsmiljøinstitutt, Oslo

Atopi er sannsynligvis den viktigste risikofaktoren for utvikling av astma og allergi. Atopi (anlegg for å utvikle IgE-mediert allergi) kan undersøkes objektivt med prikktester og/eller ved påvisning av spesifikke antistoffer mot allergener (IgE). Slike tester viser imidlertid ikke bare at individet er atopisk, men også at vedkommende har vært utsatt for allergener. Allergitester som benyttes for objektiv karakterisering av anlegg for atopi, bestemmer derfor antistoffer mot pollen, noen sopparter fra uteluft og allergener fra hund, katt og husstøvmidd. Dette er allergener fra uteluft og innemiljø som sannsynligvis alle puster inn. Når en eller flere tester er positive, kan det konkluderes at pasienten er disponert for å utvikle IgE-mediert allergi.

Risikofaktorer for astma og allergi fra bondens arbeidsmiljø er først og fremst forurensninger som bonden puster inn. Dessuten synes oppvekst på en gård å være viktig siden en har funnet at barn av bønder har mindre forekomst av allergi og til dels astma enn den generelle befolkningen (1, 2). Gjennom epidemiologiske undersøkelser har man funnet mange ulike gener som synes å spille ulike roller ved utvikling av astma, men mekanismene er langt fra klarlagte. Noen av disse genene koder for inflammasjonsmarkører som har en funksjon i utvikling av astma, for eksempel interleukin IL-13 som produseres av Th2-celler, og IL-17 som produseres av T-celler, basofile og aktiverte mastceller (3). I epidemiologiske undersøkelser har personer med astma i nær slekt ofte astma selv. Dette tyder også på at gener spiller en rolle, men sammenhengen med astma blant slektninger kan også tilskrives at familie-medlemmer i betydelig grad deler oppvekstvilkår og eksponeringer.

Bondelunge er en annen allergisk sykdom som bønder er utsatt for. Sykdommen betegnes som «allergisk alveolitt» men er ikke IgE-mediert og kalles derfor også for «hypersensitivity pneumonitis» i

amerikansk litteratur. Mekanismene er ikke helt klarlagte, men fordi granulomer utvikles i lungene, antas at sykdommen er cellemediert. Typiske kliniske funn er anfall med feber, frysninger, tørrhoste, tung pust og hodepine. FVC og gassdiffusjon er nedsatt og nodulære røntgenfortetninger observeres. Inhalasjon av store mengder sporer fra muggsopp og aktinomyces (bakterier som vokser som muggsopp og produserer store mengder sporer) er den viktigste årsaken til sykdommen hos bønder. Ved fortsatt eksponering kan allergisk alveolitt utvikle seg til lungefibrose (4). Allergisk alveolitt er relativt sjelden, og vi fant ikke tilfeller i undersøkelsen utført i 1991, se nedenfor.

I 1991 undersøkte vi 8500 bønder i Oppland, Hedmark og Vestfold med spirometri, blodprøver, allergitester og spørreskjema. Dessuten målte vi eksponering for ulike biologiske og kjemiske faktorer ved gårdsarbeid fra 1992–1996 (5). Resultatene for astma og atopi ble publisert i 2004 og gir det viktigste grunnlaget for kunnskap om dette emnet i Norge (6, 7). I denne undersøkelsen fant vi også at risikoen for astma var 2,4 ganger større når bondens nære slektninger hadde astma.

Imidlertid har langt fra alle bønder med astma også IgE-mediert allergi. En oversiktsartikkel av generelle befolkningsstudier viser at over halvparten av pasienter med astma ikke har positive allergitester eller eosinofil inflammasjon i lungene (8). Tilsvarende viser undersøkelser av pasienter med høysnue, som ofte oppfattes som en typisk allergisk sykdom, at ca halvparten har en negativ atopitest (9). Vi testet 2200 av bøndene som ble undersøkt i 1990–1991 for atopi og fant at hele 80% av deltakerne med aktiv astma ikke hadde atopi (6). I en annen studie ble bøndene sammenlignet med den generelle befolkningen fra Hordaland i 1988 hvor det viste seg at av den generelle befolk-



Dyrehold og eksponering for biologiske og kjemiske faktorer er viktige risikofaktorer for utvikling av astma og allergi i landbruket. På den annen side viser undersøkelser av norske bønder at de samme faktorene synes å beskytte mot utvikling av astma hos individer som er disponert for utvikling av IgE-mediert allergi.

FOTO: JOHANNES HAUGAN/NN/SAMFOTO

ningen som hadde eller hadde hatt astma, var det 68 % som ikke var atopiske (7). Det er derfor klart at astma ikke bare forårsakes av en allergisk reaksjon etter allergeneksponering, men at også andre mekanismer er viktige. Denne formen for astma uten atopi (som heretter betegnes som ikke-atopisk astma) karakteriseres ved en akutt inflammasjon i de øvre og nedre luftveiene i likhet med astma hos atopiske individer (heretter kalt atopisk astma), men ved ikke-atopisk astma er inflammasjonen mediert av cytokiner som $TNF\alpha$, IL-1, IL-6 og IL-8 som tiltrekker neutrofile granulocytter (8).

Astma og atopi i landbruket og i den generelle befolkningen

I epidemiologiske undersøkelser kartlegges astma ofte med spørsmålet «Har en lege stilt diagnosen astma?» ved hjelp av et spørreskjema. Sammenlignbare spørsmål ble stilt både i landbruksundersøkelsen i 1990–91 og i undersøkelsen av den generelle befolkningen i Hordaland i 1988. Når disse gruppene ble sammenlignet, fant vi at forekomsten (prevalens) av legediagnostisert astma noen ganger i livet var lavere hos bøndene enn i den generelle befolkningen mens atopi var mer likt fordelt (TAB 1) (7).

Disse resultatene kan tyde på at eksponering i landbruket har en beskyttende effekt mot astma, men ikke mot

atopi. En lavere forekomst av astma kan også forklares ved at odelsbarn vegrer seg for å overta slektsgården når de har astma og overlater gården til søsken med bedre helse. Effekten av en sådan seleksjon på atopiforekomsten vil være mindre fordi atopiske individer ikke behøver å ha utviklet allergisk sykdom ennå, hvilket er i samsvar med våre funn. Vi fant at bønder som hadde sluttet med gårdsbruk, oftere hadde astma, men effekten på astmaforekomsten hos yrkesaktive bønder antas imidlertid å være begrenset fordi gruppen er liten. Imidlertid har vi ikke registrert hvem som unnlot å overta en gård de hadde mulighet til og hvorfor, og det kan ikke utelukkes at en slik seleksjon er betydelig.

Vi sammenlignet også atopisk astma og ikke-atopisk astma i landbruksbefolkningen med den generelle befolkningen fra Hordaland fordi vi ville undersøke om den beskyttende effekten var mot begge former av astma (TAB 2).

Forekomsten av atopisk astma var lavere hos bøndene sammenlignet med befolkningen i Hordaland, 60 % lavere enn i byene og 41 % lavere enn på landsbygda. Ikke-atopisk astma hadde også lavere forekomst blant bøndene. Her var prevalensen henholdsvis 39 % og 23 % lavere. Disse funnene er i samsvar med den såkalte hygienehypotesen: «Bedre hygiene gir større hyppighet av atopire-

laterte sykdommer» (1). En tenker seg her at hvis immunforsvaret blir for lite stimulert med allergener og mikroorganismer under oppveksten, kan det adaptive immunforsvaret modnes i en allergisk retning (2). Hygienehypotesen ble formulert da det på 90-tallet ble funnet lavere forekomst av atopiske sykdommer hos barn av bønder og spesielt ved oppvekst på gård med husdyr (10). Det finnes ganske konsistente funn for atopi, mens for astma er sammenhengen mindre tydelig, bl.a. ble det rapportert en betydelig økt risiko for astma i landbruksbefolkningen fra European Community Respiratory Health Survey (11).

Resultatene fra landbruksundersøkelsen vår avviker noe ved at atopi er lite påvirket, mens astmaforekomsten er lavere enn i den generelle befolkningsstudien fra Hordaland. Resultatene gir imidlertid et mer nyansert bilde ved at spesielt atopisk astma synes å vise en effekt i samsvar med hygienehypotesen. En vesentlig forskjell er imidlertid at denne hypotesen ble formulert basert på undersøkelser av barn, mens landbruks- og Hordalandsundersøkelsen omfatter voksne individer.

Betydningen av produksjon og eksponering i landbruket

Til tross for den lavere forekomsten av astma hos bønder sammenliknet med den

generelle befolkningen, var det klare indikasjonene på at en del av astmatilfellene skyldes eksponering i yrket. Dette ble tydelig når vi skilte mellom bønder med og uten atopi samt bønder med og uten dyrehold (TAB 3).

Astmaforekomsten hos ikke-atopiske bønder med dyreoppdrett var høyere enn hos bønder med kun planteproduksjon. Man fant også at astmaforekomsten økte med antall dyreslag. Siden bønder som holder dyr også har planteproduksjon, tyder disse resultatene på at økt eksponering øker risikoen for utvikling av astma. I samsvar med dette fant vi at de høyest eksponerte bøndene hadde 70–80% oftere astma sammenliknet med de lavest eksponerte bøndene.

Hos bønder med atopi som drev dyreoppdrett, var imidlertid trenden motsatt; med lavere forekomst av astma hos bønder med dyreoppdrett enn bønder uten dyr. Blant høyt eksponerte bønder var det færre med atopisk astma enn blant lavt eksponerte. Forskjellen mellom atopiske og ikke-atopiske bønder i responsen på eksponering har sannsynligvis sammenheng med at mekanismene for utvikling av astma i de to gruppene er ulike, men vi vet foreløpig ikke hvordan. Imidlertid var det liten forskjell i den samlede forekomsten av aktiv astma og av atopi¹. En forklaring kan derfor være at sensibiliseringen hos bønder med astma går tilbake som følge av høy eksponering for allergener og andre biologiske agens. Dette er en interessant problemstilling som bør undersøkes med en oppfølgingsstudie. En annen forklaring er at hygienehypotesen, dvs. stimulering av immunforsvaret med allergener og mikroorganismer i en allergisk retning under oppveksten, fortsetter i voksen alder.

Eksponeringsfaktorer

Biologiske agens synes å være viktigst for utvikling av astma og allergi i landbruket. Vi målte eksponering for organisk støv, bakterier, muggsopp, endotoksiner (sterke giftstoffer som finnes i celleveggen til gram-negative bakterier), glukaner (en bestanddel av celleveggen til sopp og noen planter og bakterier), antigener fra *Aspergillus* - og *Penicillium*-arter i luftprøver ved siden av uorganisk støv, silika, ammoniakk og hydrogensulfid. I tillegg ble finstøvsprøver analysert

¹ atopiforekomsten er høyere i TABELL 3 enn i TABELL 1 fordi Phadiatop-testen tester for flere allergener

TABELL 1. Forekomst av astma (aktiv eller tidligere) og atopi hos bønder i Hedmark, Oppland og Vestfold 1990–91 sammenliknet med den generelle befolkningen i Hordaland i 1988 (6).

| | Astma ^a | Atopi ^b |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Befolkning Hordaland | | |
| – by | 7,6 % | 10,0 % |
| – bygda | 5,7 % | 9,4 % |
| Bønder Hedmark, Oppland & Vestfold | 4,0 % | 8,9 % |

a definert som legediagnostisert astma eller behandlet for astma av lege eller på sykehus noen gang i livet
b definert som positiv test av IgE mot bjørk, timotei og/eller husstøvmidd

TABELL 2. Forekomst av atopisk og ikke-atopisk astma (aktiv eller tidligere) hos bønder i 1990–91 og den generelle befolkningen i Hordaland 1988 (6).

| | Atopisk astma ^a | Ikke-atopisk astma ^b |
|------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Befolkning Hordaland | | |
| – by | 2,5 % | 5,1 % |
| – bygda | 1,7 % | 4,0 % |
| Bønder Hedmark, Oppland & Vestfold | 1,0 % | 3,1 % |

a definert som legediagnostisert astma eller behandlet for astma av lege eller på sykehus noen gang i livet og minst en positiv test av IgE mot bjørk, timotei og/eller husstøvmidd

b definert som legediagnostisert astma eller behandlet for astma av lege eller på sykehus noen gang i livet og negativ test av IgE

TABELL 3. Forekomst av aktiv astma hos atopiske og ikke-atopiske bønder i den norske undersøkelsen gruppert etter produksjon (5).

| Produksjon | Astma ^a | | | Atopi ^b |
|----------------------|------------------------------|-----------------------------------|-------------|--------------------|
| | atopiske ^b bønder | ikke-atopiske ^b bønder | alle bønder | |
| kun planteproduksjon | 6,0 % | 1,5 % | 2,3 % | 16 % |
| 1 dyreslag | 4,5 % | 1,9 % | 2,3 % | 13 % |
| ≥2 dyreslag | 2,3 % | 2,6 % | 2,6 % | 15 % |

a definert som legediagnostisert og aktiv astma

b definert som positiv Phadiatop-test

TABELL 4. Andel med positiv IgE-test mot allergener hos 56 bønder med positiv atopitest (Phadiatop) i undersøkelsen av norske bønder (13).

| Allergen | Relativ andel |
|---|---------------|
| Phadiatop | 100 % |
| Midd | |
| – <i>Lepidoglyphus destructor</i> | 20 % |
| – <i>Tyrophagus putrescentiae</i> | 13 % |
| – <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> | 14 % |
| – <i>Acarus siro</i> | 11 % |
| timotei | 41 % |
| bjørk | 20 % |
| ku | 29 % |
| svin | 27 % |
| hvete | 34 % |
| rug | 27 % |
| bygg | 25 % |
| havre | 20 % |

a definert som legediagnostisert astma eller behandlet for astma av lege eller på sykehus noen gang i livet
b definert som positiv test av IgE mot bjørk, timotei og/eller husstøvmidd

for lagermidd. De sterkeste sammenhenger med ikke-atopisk astma ble funnet for sopp sporer og ammoniakk, og sterke negative sammenhenger ble funnet mellom atopisk astma og de samme agens. Det er imidlertid sannsynlig at andre agens spiller en rolle fordi våre eksponeringsdata var sterkt korrelerte. Flere undersøkelser har rapportert at eksponering for endotoksiner antas å være en utløsende faktor for nøytrofil

inflammasjon og kan sannsynligvis utløse ikke-allergiske astma (8). Dessuten synes eksponering for mikroorganismer gjennom infeksjoner og gastrointestinal kolonisering å hemme allergi og astma (1, 10), og det synes rimelig å anta at opptak gjennom luftveiene kan ha samme effekt.

Lagermidd er det eneste allergenet som ble målt. Mer informasjon om allergeneksponering går frem av IgE-antistoffer mot spesifikke allergener hos bøn-



Befolkningsundersøkelser viser at astmaforekomsten er lavere hos bønder sammenliknet med den generelle befolkningen. Forklaringen kan være at eksponering for ulike mikrober i landbruket kan ha en beskyttende effekt, men også at odelsbarn vegrer seg for å overta slektsgården når de har astma. FOTO: PETER FRISCHMUTH/ARGUS/SAMFOTO

dene som hadde en positiv Phadiatop-test (TAB 4) (12).

En betydelig andel, 11–41% av atopiske bønder er sensibilisert mot allergener som forekommer i deres arbeidsmiljø. Det er ikke sikkert at sensibiliseringen skyldes gårdsarbeid, fordi eksponering for disse allergener også kan ha skjedd gjennom mat og i hjemmemiljøet, kanskje med unntak av lagermiddene *L. destructor*, *T. putrescentiae* og *A. siro* som kan kolonisere i høy og halm og andre jordbruksprodukter. Det er sannsynlig at bønder med spesifikt IgE mot disse allergener, har en høyere risiko for astma utløst av gårdsarbeid.

Konklusjoner

Forekomsten av astma er lavere hos bønder enn i den generelle befolkningen. Dette er i samsvar med hygienehypotesen, men kan også forklares med seleksjon inn i landbrukspopulasjonen. Likevel synes en andel av de ikke-allergiske astmatiffellene å være yrkesrelatert fordi de øker med grad av eksponering. Dyrehold og eksponering for biologiske og kje-

miske faktorer er viktige risikofaktorer for aktiv astma hos bønder uten atopi. Forekomsten av atopisk astma synker med eksponeringsgrad og dyrehold, noe som kan tyde på utvikling av toleranse i samsvar med hygienehypotesen. En betydelig andel av de atopiske bønder har imidlertid spesifikke IgE-antistoffer mot allergener som finnes i bondens arbeidsmiljø. Til tross for en lavere forekomst av atopisk astma hos høyt eksponerte bønder, har derfor atopiske bønder sannsynligvis en høy risiko for at eksponering i yrket utløser astma.

Referanser

1. Nafstad P. Atopirelaterte sykdommer. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 894.
2. Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. Lancet 1999; 354 Suppl 2: S1112–S1115.
3. Zhang J, Paré PD, Sandford AJ. Recent advances in asthma genetics. Respir Res 2008; 9: 4. doi: 10.1186/1465-9921-9-4.
4. Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 661–670.
5. Eduard W. Helseisiko ved støv i landbruket. Allergi i Praksis Nr. 3/2000 s. 48–51.
6. Eduard W, Douwes J, Omenaas E, Heederik D. Do farming exposures cause or prevent asthma? Results from a study of adult Norwegian farmers. Thorax 2004; 59: 381–6.
7. Eduard W, Omenaas E, Bakke PS, Douwes J, Heederik Atopic and non-atopic asthma in a farming and a general population. Am J Ind Med 2004; 46: 396–99.
8. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, et al. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. Thorax 2002; 57: 643–8.
9. Zacharasiewicz A, Douwes J, Pearce N. What proportion of rhinitis symptoms is attributable to atopy? J Clin Epidemiol. 2003; 56: 385–90.
10. Liu AH and Leung DY Renaissance of the hygiene hypothesis. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 1063–66.
11. Kogevinas M, Anto JM, Sunyer J, et al. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: a population-based study. European Community Respiratory Health Survey Study Group. Lancet 1999; 353: 1750–54.
12. Melbostad E, Venge P, Danielsen A, Kjuus H. Serum eosinophil cationic protein in asthma of farmers. Scand J Clin Lab Invest 2000; 60: 111–18.