

Kohortestudie af effekten af søskende og infektionssygdomme på udvikling af atopisk dermatitis – sekundærpublikation

Afdelingslæge Christine Stabell Benn, professor Mads Melbye, seniorstatistiker Jan Wohlfahrt, professor Bengt Björkstén & professor Peter Aaby

Statens Serum Institut, Center for Epidemiologisk Grundforskning, Afdeling for Epidemiologisk Forskning, København

Resumé

Introduktion: Vi ønskede at undersøge, om tidlige infektionssygdomme kunne forklare den beskyttende effekt af ældre søskende og andre markører for tidlig mikrobiel stimulation på udvikling af atopisk dermatitis.

Materiale og metoder: Inden for rammerne af den nationale fødselskohorte »Bedre sundhed for mor og barn« indsamledes data om atopisk dermatitis, tidlige infektionssygdomme, antal søskende, tidlig pasning, husdyrhold, opvækst på en gård og baggrunds faktorer ved hjælp af telefoninterview. I det aktuelle studie indgik 24.341 mor-barn-par.

Resultater: Det viste sig, at 13.070 børn (54%) havde mindst en infektionssygdom, før de blev seks måneder gamle. Der var 2.638 (10,8%), som havde atopisk dermatitis, før de blev 18 måneder gamle. Risikoen for atopisk dermatitis steg med hver infektionssygdom før seks månedersalderen (incidensratio pr. infektion 1,08, 95% konfidensinterval 1,04 til 1,13). Risikoen for atopisk dermatitis faldt derimod med stigende eksponering for søskende, tidlig pasning, husdyrhold og opvækst på en gård (incidensratio pr. faktor 0,86, 0,81 til 0,93).

Diskussion: Tidlige infektionssygdomme ser ikke ud til at beskytte mod atopisk dermatitis. Effekt af søskende, tidlig pasning, husdyrhold og opvækst på en gård forblev beskyttende efter justering for tidlige infektionssygdomme. Effekten af disse faktorer etableres formentlig tidligt i livet og uafhængigt af infektionssygdomme.

Epidemiologiske studier har konsistent vist, at det at have søskende nedsætter risikoen for at udvikle allergiske sygdomme; den såkaldte søskendeeffekt. *Strachan* [1] formulerede hygiejnehypotesen, ifølge hvilken risikoen for allergiske sygdomme nedsættes af infektionssygdomme transmitteret via ældre søskende. Imidlertid har man ikke kunnet finde entydige sammenhænge mellem forskellige infektionssygdomme og allergiske sygdomme, selvom visse faktorer, der er relaterede til mikrobiel stimulation, såsom tidlig pasning uden for hjemmet, husdyrhold samt det at bo på en gård, alle er relaterede til nedsat risiko for allergiske sygdomme [2-11]. Vi undersøgte, om en beskyttende effekt af infektionssygdomme i løbet af de første seks levemåneder kunne forklare den be-

skyttende effekt af det at have søskende og andre markører for mikrobiel stimulation.

Materiale og metoder

Studiet var baseret på mor-barn-par inkluderet i den nationale fødselskohorte »Bedre sundhed for mor og barn« [12]. Alle kvinder, der talte dansk og havde til hensigt at gennemføre deres graviditet, blev bedt om at deltage i fire computerassisterede telefoninterview i 12. og 30. gestationsuge (interview 1 og 2), samt når barnet var seks og 18 måneder gammelt (interview 3 og 4). I april 2000 blev detaljerede spørgsmål om barnets hud indføjet i interview 4. Inklusionskriteriet i nærværende studie var deltagelse i det modificerede interview 4 samt i de øvrige tre interview. Da nærværende studie påbegyndtes i november 2002 opfyldte 24.341 par disse kriterier. Data om pasning uden for hjemmet og eksklusiv amning eksisterede for 15.430 par, som havde deltaget i det modificerede interview 3 efter april 2002.

Atopisk dermatitis

I interview 4 blev mødrene spurgt om, hvorvidt deres barn havde haft kløende hududslæt og børneeksem, og i hvilke perioder der havde været symptomer. Som beskrevet andetsteds blev en undergruppe af børnene undersøgt af en dermatolog, og den kombination af svar, der resulterede i den højeste sum af specificitet og sensitivitet, blev bestemt [13]. Diagnosen atopisk dermatitis blev stillet, hvis mødrene rapporterede, at barnet havde haft:

1. kløende hududslæt eller lægediagnosticeret atopisk dermatitis,
2. tilbagevendende hududslæt eller hududslæt, der havde været mindst fire $\frac{1}{2}$ -månedperioder, og
3. relevant lokalisation i albuebøjninger og knæhaser, på hænderne, i ansigtet eller mindst fire steder eller generaliseret [13].

Infektionssygdomme og brug af antibiotika

I interview 3 blev mødrene spurgt, hvorvidt deres barn havde haft forkølelser og diarré, om det havde været mere end tre dage, og i hvilke perioder der havde været symptomer. De blev også spurgt, om deres barn havde haft mellemørebetændelse, lungebetændelse eller andre sygdomme (hvis ja, hvilke), og i hvilke perioder der havde været symptomer. Fra Landspatientregisteret indhentes dato og diagnoser for hospitalsindlæggelser med infektionssygdomme.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Justeret incidensratio (IRR) for atopisk dermatitis (AD) set i forhold til type af tidlig infektion.

	AD-tilfælde ^b	Personår ^b	IRR (95% CI) for AD associeret med infektion ^a		
			begge køn	dreng ^c	piger ^c
<i>Infektionstype^d</i>					
Forkølelse i ≥ 3 dage	895/1.743	12.429/21.634	1,07 (0,98 til 1,17)	0,98 (0,87 til 1,10)	1,19 (1,04 til 1,35)
Diaré i ≥ 3 dage	99/2.539	1.055/33.004	1,38 (1,13 til 1,69)	1,18 (0,89 til 1,58)	1,63 (1,28 til 2,17)
Mellemørebetændelse	95/2.543	1.255/32.804	1,14 (0,92 til 1,40)	1,15 (0,88 til 1,50)	1,13 (0,82 til 1,57)
Pneumoni	54/2.584	704/33.356	1,12 (0,85 til 1,46)	0,98 (0,69 til 1,40)	1,39 (0,91 til 2,13)
Skoldkopper	47/2.591	639/33.420	1,06 (0,79 til 1,42)	1,18 (0,80 til 1,73)	0,94 (0,60 til 1,46)
Tredagesfeber	33/2.605	405/33.654	1,26 (0,89 til 1,78)	1,59 (1,03 til 2,45)	0,93 (0,53 til 1,65)
Indlagt på hospital med infektion	142/2.496	1.771/32.290	1,11 (0,94 til 1,34)	1,04 (0,84 til 1,30)	1,23 (0,94 til 1,61)
<i>Totalt antal infektioner</i>					
0	1.571	19.321	1 (ref.)	1 (ref.)	1 (ref.)
1	536	7.807	1,00 (0,90 til 1,10)	0,95 (0,83 til 1,09)	1,07 (0,92 til 1,24)
2	280	4.020	1,09 (0,96 til 1,25)	1,07 (0,90 til 1,28)	1,11 (0,91 til 1,36)
≥3	251	2.912	1,33 (1,16 til 1,53)	1,15 (0,95 til 1,40)	1,56 (1,28 til 1,91)
Stigning pr. infektion	–	–	1,08 (1,04 til 1,13)	1,04 (0,98 til 1,40)	1,13 (1,06 til 1,30)

a) Justeret for allergi hos forældrene, køn, antal søskende, fødselsår, moders alder og uddannelse.

b) Tallene er eksponerede/ueksponerede, hvis ikke andet er angivet.

c) Tallene er opnået i uafhængige analyser.

d) Data på specifikke infektioner er kun præsenteret for sygdomme rapporteret blandt mere end 250 børn.

Markører for mikrobiel stimulation

Fra de fire interview indhentes data om søskende, husdyrhold, opvækst på gård, og – for en undergruppe – pasning uden for hjemmet for seks månedersalderen. Effekten af disse faktorer undersøges hver for sig og samlet.

Data om baggrundsfaktorer

Fra de fire interview indhentes data om barnets køn, fødselsdato og – for en undergruppe – eksklusiv amning.

Endvidere indhentes data om moderens alder og uddannelse og allergisk sygdom hos forældrene (astma/høfeber/atopisk dermatitis). Data om fødselskarakteristika indhentes fra Det medicinske Fødselsregister.

Statistiske metoder

Vi benyttede Cox proportional hazardsmodeller med alder som den underliggende tid og rapporterede incidensratioer for at undersøge effekten af infektionssygdomme på atopisk dermatitis. Der blev justeret for køn, sæson, allergisk sygdom hos forældrene samt moderens alder og uddannelse. Potentielt effektmodifikation blev undersøgt ved at teste homogeniteten af effekterne inden for de enkelte strata. Da vi undersøgte data mht. køn blev vi opmærksomme på en signifikant interaktion mellem køn, alder og atopisk dermatitis: Flere drenge end piger fik atopisk dermatitis i de første måneder, hvorimod dette ikke var tilfældet senere. Efterfølgende kontrollerede vi for dette i alle analyser og præsenterede separate resultater for drenge og piger.

Resultater

I alt 13.070 af de 24.341 børn havde mindst en infektionssygdom, inden de fyldte seks måneder, langt de fleste var forkølelse af mere end tre dages varighed (85%). Drenge havde flere

infektionssygdomme end piger (55% mod 52%, $p < 0,001$). I alt 2.638 børn havde haft atopisk dermatitis, da de blev 18 måneder gamle; 1.474 (56%) drenge og 1.164 (44%) piger. Det at have haft mindst en infektionssygdom i de første seks levmåneder var associeret med atopisk dermatitis (incidensratio = 1,09 (95% konfidensinterval 1,00-1,19)). **Tabel 1** viser resultaterne fordelt på type af infektion. Alle infektionssygdomme tenderede mod at være relateret til atopisk dermatitis. Associationen steg i styrke med antallet af infektioner (**Tabel 1**). Effekten af infektionssygdomme var ikke afhængig af, om forældrene havde allergisk sygdom. Justering for eksklusiv amning i de første fire levmåneder ændrede ikke på resultaterne.

Vi undersøgte effekten af mikrobiel stimulation i en multivariabel model med og uden justering for infektionssygdomme (**Tabel 2**). Søskende, tidlig pasning, husdyrhold og opvækst på gård tenderede alle til at være omvendt relateret til atopisk dermatitis. Incidensratioen for atopisk dermatitis relateret til at have tre eller flere søskende var 0,79 (0,62-1,01). Estimerne for atopisk dermatitis opstået mellem 0 og seks måneder (0,76 (0,53-1,09)) og mellem seks og 18 måneder (0,82 (0,58-1,15)) var ens. Vi havde data om tidlig børnepasning for 15.430 børn.

I en separat analyse dannede vi en score for tidlig mikrobiel stimulation bestående af faktorerne: tre eller flere søskende, tidlig pasning, husdyrhold og opvækst på gård. Efter justering for antal infektionssygdomme var dette score omvendt associeret med atopisk dermatitis, effekten pr. faktor var 0,86 (0,81-0,93) (**Tabel 2**). I den samme model var effekten af hver ekstra infektion 1,09 (1,03-1,14).

Effekten af infektionssygdomme var stærkere blandt piger end blandt drenge (**Tabel 1**). Der var ingen kønsforskelle i effekten af søskende, tidlig pasning, husdyrhold og opvækst på gård.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 2. Justerede incidens-rateratio (IRR) for atopisk dermatitis (AD) associeret med faktorer der indikerer mikrobiel stimulation.

Eksponering	AD-tilfælde ^b	Personår ^b	IRR (95% CI) for AD ^a	
			ujusteret	justeret for infektioner
<i>Antal søskende</i>				
0	1.112	14.621	1 (ref.)	1 (ref.)
1	1.096	13.339	1,06 (0,97 til 1,15)	1,03 (0,94 til 1,13)
2	364	4.973	0,96 (0,84 til 1,09)	0,94 (0,82 til 1,07)
3	59	939	0,88 (0,67 til 1,15)	0,86 (0,66 til 1,13)
4	7	188	0,53 (0,25 til 1,12)	0,53 (0,25 til 1,11)
Fald pr. søskende	–	–	0,97 (0,92 til 1,03)	0,96 (0,91 til 1,02)
Opvækst på gård	170/2.668	2.584/31.476	0,95 (0,81 til 1,11)	0,90 (0,74 til 1,10)
Husdyrhold	987/1.651	14.600/19.460	0,87 (0,80 til 0,94)	0,87 (0,79 til 0,96)
Pasning før seks måneder ^c	181/1.589	2.690/18.806	0,82 (0,70 til 0,96)	0,82 (0,70 til 0,96)
<i>Totale antal eksponeringer^c</i>				
0	957	10.134	1 (ref.)	1 (ref.)
1	633	8.603	0,83 (0,75 til 0,92)	0,83 (0,75 til 0,92)
2	161	2.459	0,77 (0,65 til 0,91)	0,77 (0,65 til 0,91)
≥3	19	297	0,74 (0,47 til 1,17)	0,74 (0,47 til 1,17)
Fald pr. eksponering	–	–	0,86 (0,81 til 0,93)	0,86 (0,81 til 0,93) ^d

a) Opnået i en multivariabel model, hvor alle variable var inkluderet på samme tid. Justeret for allergi hos forældrene, køn, antal søskende, fødselsår, moders alder og uddannelse.

b) Tallene er eksponerede/ueksponerede, hvis ikke andet er angivet.

c) Subgruppeanalyse baseret på 15.430 børn, om hvem der var information om tidlig pasning.

d) Drengene: 0,85 (0,78 til 0,94), piger: 0,88 (0,79 til 0,97).

Diskussion

Infektionssygdomme i de seks første levemåned er associeret med øget risiko for atopisk dermatitis, mens det omvendte var tilfældet for en række faktorer, der er markører for tidlig mikrobiel stimulation. Vort fund støtter dermed, at tidlig mikrobiel stimulation beskytter mod atopisk dermatitis, men udfordrer samtidig hypotesen om, at infektionssygdomme beskytter.

Styrkerne ved vort studie inkluderer størrelsen og det populationsbaserede kohortdesign. Information om alle typer af infektionssygdomme og symptomer på atopisk dermatitis blev indhentet tidligt i livet. Diagnosen atopisk dermatitis var baseret på et sæt kriterier, som vi har fundet robuste og rimeligt specifikke [13]. Den observerede kumulative incidens på 10,8% var lavere end rapporteret i andre kohortestudier af børn i samme alder. Imidlertid er mange af disse kohorter oprettet specifikt for at undersøge allergiske sygdomme og har haft flere børn med allergi i familien. Desuden har mange studier valgt ret uspecifikke kriterier såsom atopisk dermatitis rapporteret af moderen eller lægediagnosticeret atopisk dermatitis. Vi gennemførte analyserne som overlevelseseanalyser og inkluderede dermed kun infektionssygdomme, der optrådte før debut af atopisk dermatitis. Størrelsen af studiet gjorde os i stand til at justere for mange potentielle forvekslinger. Vi undersøgte effekten af alle tidlige infektionssygdomme, hvorimod man i tidligere studier kun har kigget på undergrupper af infektionssygdomme. De fleste infektionssygdomme, der rapporteredes i vores kohorte, var øvre luftvejsinfektioner og diaré. Systemiske børnesygdomme, såsom

mæslinger, har formentlig længerevarende effekt på immunsystemet. Vi fandt imidlertid tegn på en søskendeeffekt allerede ved seksmånedersalderen, længe før de systemiske børnesygdomme typisk optræder, så disse syntes ikke at forklare søskendeeffekten.

Tendensen til nedsat risiko forbundet med søskende, tidlig pasning, husdyrhold og opvækst på gård kunne reflektere tidlig mikrobiel stimulation, som ikke resulterer i klinisk sygdom, men alligevel stimulerer immunsystemet. En sådan form for stimulation kunne finde sted i tarmen [14-16].

Den inverse association mellem antallet af søskende og risiko for atopisk dermatitis tidligt i livet, og manglen på beskyttende effekt af infektionssygdomme kunne også pege på en paritetseffekt opstået in utero. Imidlertid ville søskende-effekten, selvom den så opstod in utero, ikke kunne forklare den beskyttende effekt af markører for mikrobiel stimulation.

Vi undersøgte klinisk erkendelige infektionssygdomme og ikke blot eksponering til patogener. Tidligere er det blevet observeret, at voksne med atopisk dermatitis havde højere incidens af forkølelsessår og øvre luftvejsinfektioner, hvilket fik forfatterne til at foreslå, at dette kunne skyldes hæmmet cellulær immunitet blandt atopikere [17]. I et nyligt publiceret svensk studie rapporteredes det, at børn med atopisk dermatitis havde flere infektionssygdomme [18]. Den observerede sammenhæng mellem infektionssygdomme og atopisk dermatitis kunne skyldes et underliggende immaturt/dysfunktionelt immunsystem. Generelt havde drenge flere infektionssygdomme og mere atopisk dermatitis end piger, men blandt piger var infektionssygdomme og atopisk dermatitis associe-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

ret. I det svenske studie var pneumonier signifikant hyppigere blandt piger med atopisk dermatitis i forhold til piger uden atopisk dermatitis, mens dette ikke var tilfældet blandt drenge [18].

Vi fandt, at infektionssygdomme tidligt i livet var relateret til øget risiko for atopisk dermatitis, hvilket står i kontrast til den tidligere teori om, at disse infektionssygdomme beskytter mod atopisk dermatitis. Effekten af søskende, tidlig pasning, husdyrhold og opvækst på en gård forblev beskyttende efter justering for infektionssygdomme. Den beskyttende effekt synes at opstå tidligt i livet og uafhængigt af infektionssygdomme.

Korrespondance: *Christine Stabell Benn*, Afdeling for Epidemiologisk Forskning, Center for Epidemiologisk Grundforskning, Statens Serum Institut, DK-2300 København S. E-mail: cb@ssi.dk

Antaget: 18. oktober 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Danmarks Grundforskningsfond har etableret Center for Epidemiologisk Grundforskning, som har taget initiativ til og dannet Den nationale fødselskohorte. Fødselskohorten er oprettet med væsentlig støtte fra Danmarks Grundforskningsfond. Fødselskohorten har desuden modtaget støtte fra Apotekerfonden af 1991, Egmont Fonden, March of Dimes Birth Defects Foundation, Augustinus Fonden og Helsefonden. Det aktuelle studie er endvidere støttet af Løvens Kemiske Fabriks Forskningsfond og Kgl. Hofbuntmager Aage Bangs Fond.

This article is based on a study first reported in *BMJ* 2004;22:328:1223.

Litteratur

1. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
2. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000;55:S2-10.
3. Bodner C, Godden D, Seaton A. Family size, childhood infections and atopic diseases. The Aberdeen WHEASE Group. *Thorax* 1998;53:28-32.
4. Linneberg A, Østergaard C, Tvede M et al. IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults: the Copenhagen allergy study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:847-53.
5. Wickens KL, Crane J, Kemp TJ et al. Family size, infections, and asthma prevalence in New Zealand children. *Epidemiology* 1999;10:699-705.
6. Strachan DP, Taylor EM, Carpenter RG. Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence. *Arch Dis Child* 1996;74:422-6.
7. Forastiere F, Agabiti N, Corbo GM et al. Socioeconomic status, number of siblings, and respiratory infections in early life as determinants of atopy in children. *Epidemiology* 1997;8:566-70.
8. Nafstad P, Magnus P, Jaakkola JJ. Early respiratory infections and childhood asthma. *Pediatrics* 2000;106:E38.
9. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997;314:999-1003.
10. Ponsonby AL, Couper D, Dwyer T et al. 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;54:664-9.
11. McKeever TM, Lewis SA, Smith C et al. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands general practice research database. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:43-50.
12. Olsen J, Melbye M, Olsen SF et al. The Danish national birth cohort – its background, structure and aim. *Scand J Public Health* 2001;29:300-7.
13. Benn CS, Benfeldt E, Andersen PK et al. Atopic dermatitis in young children: diagnostic criteria for use in epidemiological studies based on telephone interviews. *Acta Derm Venereol* 2003;83:347-50.
14. Matricardi PM, Ronchetti R. Are infections protecting from atopy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:413-9.
15. Strannegård Ö, Strannegård IL. The causes of the increasing prevalence of allergy: is atopy a microbial deprivation disorder? *Allergy* 2001;56:91-102.
16. Kalliomäki M, Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:15-20.
17. Rystedt I, Strannegård IL, Strannegård Ö. Recurrent viral infections in patients with past or present atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1986;114:575-82.
18. Böhme M, Lannerö E, Wickman M et al. Atopic dermatitis and concomitant disease patterns in children up to two years of age. *Acta Derm Venereol* 2002;82:98-103.

Ektopisk ventrikelslimhinde i rectum

Reservelæge Saeid Aslani, overlæge Peter Vilmann & reservelæge Anette Pedersen Pilt

Amtssygehuset i Gentofte, Mave-tarm-kirurgisk Afdeling D og Patologisk-Anatomisk Institut

Ektopisk ventrikelslimhinde er beskrevet i alle niveauer i gastrointestinal (GI)-kanalen, men ses sjældent i rectum. Der er hidtil kun beskrevet ca. 30 tilfælde i engelsksproget litteratur [1]. Tilstanden viser sig oftest ved blødning per rectum. Ved endoskopi ses i de fleste tilfælde polypøse forandringer evt. med ulceration.

Formålet med denne kasuistik er at beskrive den karakteristiske tilstand og diskutere overvejelser vedrørende opfølgning og behandling.

Sygehistorie

En 19-årig mand blev henvist til Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling, Amtssygehuset i Gentofte, på grund af gentagne tilfælde af frisk blødning per rectum. Ved en sigmoideoskopi blev der fundet et 1 cm stort, let eleveret polypøst inflammatorisk område umiddelbart lateralt i rectum 1-2 cm fra linea dentata (**Figur 1A**). Ved en endoskopisk ultralydskanning med miniprobe (12 MHz) kunne der påvises fortykkelse af de to øverste lag af mucosa. Der sås ingen dybereliggende forandringer (**Figur 1B**). En biopsi viste ventrikelslimhinde af cor-pustype med et veldifferentieret cylindrisk overfladeepitel og korte foveolae. Ved en efterfølgende parietalcelleskintografi påvises der ingen ektopisk slimhinde andre steder i GI-kanalen. I universel anæstesi blev der udført endoskopisk mukos-ektomi (**Figur 1C**).

Ved en histologisk undersøgelse blev der fundet radikalt recesseret ektopisk ventrikelslimhinde omgivet af normal rec-