



Det helsevitenskapelige fakultet

Er bjørkerustsopp årsak til sesongallergi om høsten?

Resultater fra Tromsø Bjørkerustallergistudie (Tro-BRA)

Thea Gjøra Mathisen

Masteroppgave i Profesjonsstudiet i medisin MED-3950 Juni 2022

Hovedveileder: Martin Sørensen, PhD, 1. amanuensis, IKM, UiT, Norges arktiske universitet og seksjonsleder/overlege, regionalt senter for astma, allergi og overfølsomhet (RAAO), UNN

Biveileder: Claus Klingenberg, Professor, IKM, UiT, Norges arktiske universitet og overlege, barne- og ungdomsavdelingen, UNN

Biveileder: Randi Olsen, PhD kandidat, UiT, Norges arktiske universitet og overlege, RAAO, UNN

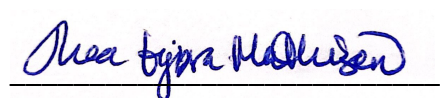


Forord

Høsten 2020 var tiden inne for å velge tema til femteårsoppgaven. Jeg visste at jeg ville skrive om noe innenfor enten pediatri eller allergologi, men jeg hadde ikke bestemt meg for noe konkret. Heldigvis for meg hadde vi akkurat hatt en foreleser som hadde spesialisering i begge felt. Jeg oppsøkte min veileder Martin Sørensen og han fortalte med stort engasjement om en pilotstudie de var i gang med på RAAO som skulle undersøke om bjørkerustsopp kunne være årsak til sesongallergi om høsten. Han foreslo at min oppgave kunne utgå fra denne pilotstudien. Allerede ved neste møte satt vi og skrapte sopp fra bjørkeløv i matchende Tro-BRA T-skjorter. I utgangspunktet skulle jeg skrive om nasal provokasjonstest og spesifikk IgE i serum, men dette endret seg til å se på sammenheng mellom symptomregistrering og sporespredning, samt resultater fra prikktesting. Det har vært en svært lærerik prosess og spesielt spennende har det vært å få være med å undersøke en allergi som ikke har vært påvist før.

Først og fremst vil jeg takke min hovedveileder Martin Sørensen for all god hjelp og oppfølging. Han har vært tilgjengelig hele døgnet rundt og har virkelig sørget for god veiledning gjennom hele prosessen. Jeg er også nødt til å takke Elin Ørbeck Vallevik for hjelp med resultater og Kristian Svendsen for hjelp med statistiske analyser. I tillegg vil jeg takke min medstudent og gode venninne Ingvild Skaug for hjelp med oppsett av tabeller.

Molde, 29.05.22



Thea Gjóra Mathisen

Innholdsfortegnelse

Forord	I
Sammendrag.....	IV
1 Introduksjon.....	1
2 Bakgrunn.....	2
2.1 Allergi	2
2.2 Sesongallergi vs helårsallergi	3
2.3 Bjørkerustsopp.....	5
2.4 Diagnostikk av luftveisallergi	5
2.4.1 Prikktest	6
2.4.2 Spesifikk IgE-måling i serum.....	7
2.4.3 Provokasjonstester	7
3 Materiale og metode	9
3.1 Studieprosessen og studiedesign.....	9
3.1.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier	10
3.2 Formelle aspekter	10
3.3 Avgrensing av oppgaven	10
3.4 Registrering av symptomer.....	10
3.5 Spredning av bjørkerustsopp	10
3.6 Innsamling av bjørkerustsopp.....	11
3.7 Prikktest i hud	11
3.8 Spørreskjema	12
3.9 Statistikk og analyser	12
4 Resultater.....	13
4.1 Karakteristika av utvalget	13
4.2 Symptomregistrering	13

4.2.1	Svarrespons.....	13
4.2.2	Symptomregistrering og spredning bjørkerustsopp.....	13
4.3	Prikktest	15
5	Diskusjon.....	17
5.1	Utvalg.....	17
5.2	Assosiasjon symptomer og spredning.....	17
5.3	Symptomregistrering	18
5.4	Prikktest	19
5.5	Andre allergener som kan forklare allergiske symptomer om høsten.....	20
5.6	Innovasjonspotensiale og brukermedvirkning.....	21
5.7	Nasjonalt og internasjonalt samarbeid	21
6	Konklusjon	22
7	Referanser.....	23
	Vedlegg	25
	Vedlegg 1, Symptomregistrering	25
	Vedlegg 2, Prosedyre for innsamling av MB-sporer.....	27
	Vedlegg 3, MeDALL spørreskjema	30

Sammendrag

Bakgrunn: Denne oppgaven utgår fra Tromsø bjørkerustallergistudie (Tro-BRA) som er en pilotstudie som søker å finne forklaring på hvorfor noen pasienter har sesongallergi om høsten. Dette er en problemstilling det hittil ikke har vært noen forklaring på. I denne oppgaven skal jeg sammenligne egenregistreringen av pasientenes symptomer med data for spredning av sporer fra bjørkerustsopp. I tillegg skal jeg se på resultatene av prikktestene som ble gjennomført på 5 pasienter og 2 kontroller.

Materiale og metode: Studien er en case-control-studie hvor deltakerne registrerte daglige symptomer i 72 dager. Sporespredning av bjørkerustsopp ble registrert i pollenfeller som brukes i nasjonal pollenvarsling. Bjørkerustsopp ble samlet fra infisert bjørkeløv og sendt til Luxembourg Institute of Health (LIH) for utvikling av ekstrakter til prikktestene.

Resultater: Studien inkluderte 48 deltakere. Pearsons korrelasjonskoeffisient for total symptomscore og sporespredning hos alle deltakerne var 0,297 ($p=0,022$).

Gresspollensesongen overlapper med starten på bjørkerustsesongen og assosiasjonen ble sterkere når vi ekskluderte deltakere med gresspollenallergi (korrelasjonskoeffisient=0,4091, $p=0,0013$). Alle pasienter som ble testet ($n=5$) hadde positivt utslag på prikktest med minst ett av ekstraktene, mens ingen av kontrollene ($n=2$) fikk utslag.

Konklusjon: Studien viser samvariasjon mellom allergisymptomer og spredning av bjørkerustsopp. Sett i sammenheng med resultatene av prikktestene styrker dette hypotesen om at bjørkerustsopp kan være årsak til allergi. Det er nødvendig med en studie med flere deltakere som testes med flere standardiserte allergitester for å bekrefte disse funnene.

1 Introduksjon

Det er hittil ukjent hva som gir pasienter i Nord-Norge allergisymptomer på sensommer og høst. En pasient ved Regionalt senter for astma, allergi og overfølsomhet (RAAO) ved Universitetssykehuset i Nord-Norge lanserte hypotesen om at sporer fra bjørkerustsopp kan være årsak til hans allergisymptomer. Han har i over 20 år vært plaget med allergisk rhinokonjunktivitt og astma i perioden fra august til oktober uten kjent årsak. Pasienten tok med seg infisert bjørkeløv til RAAO hvor det ble gjennomført prikktest med sporer fra bjørkerustsopp blandet i saltvann. Prikktesten var positiv på pasienten og negativ på legen ved RAAO. I ukene som fulgte testet ytterligere 3 pasienter med allergiplager om høsten positivt med samme type test. Dette ble utgangspunktet for Tromsø bjørkerustallergistudie (Tro-BRA), en pilotstudie som har som mål å finne ut om sporer fra bjørkerustsopp kan forårsake sesongbetenget allergi om høsten.

Dersom man påviser bjørkerustsopp som luftveisallergen vil dette kunne dekke et kunnskapshull som kan bidra til å forklare og hjelpe pasienter med allergiske symptomer på sensommer og høst. Samtidig vil det åpne for muligheten for målrettet sanering, diagnostikk og behandling, samt utvikling av vaksine. Dette kan igjen bidra betydelig til symptomreduksjon, lavere sykefravær og økt livskvalitet for pasienter.

Denne oppgaven utgår fra nevnte pilotstudie og har som formål å undersøke om det foreligger en sammenheng mellom spredning av bjørkerustsopp og allergisymptomer hos utvalgte pasienter om høsten. I denne oppgaven skal jeg sammenligne deltakernes egenregistrering av allergisymptomer med data for spredning av sporer fra bjørkerustsopp. I tillegg skal jeg se på resultatene av prikktestene som ble gjennomført på et lite utvalg av pasienter og kontroller.

2 Bakgrunn

2.1 Allergi

Allergi skyldes immunologisk betingede hypersensitivitetsreaksjoner mot ulike allergener. De aller fleste allergener er proteiner. De vanligste allergiske sykdommene som allergisk rhinitt, konjunktivitt og astma skyldes immunoglobulin E (IgE) mediert immunologisk respons i kroppen som forårsaker allergisk inflammasjon (1). Genetisk disponerte individer vil etter eksponering av et allergen danne spesifikke IgE antistoffer mot allergenet. Dette kalles sensibilisering/sensibiliseringsfase. IgE antistoffene binder seg til IgE-spesifikke Fc-reseptorer på mastceller som befinner seg i epitelet. Ved senere eksponeringer vil allergenet binde seg til allergenspesifikke reseptorer på IgE antistoffet, og mastcellen vil frigjøre mediatorer som setter i gang en allergisk reaksjon. Histamin er en mediator som stimulerer sensoriske nerveender som blant annet fører til dilatasjon av blodkar, sekresjon fra glandler, kløe og nysing (2;3).

Allergisk rhinitt, også kalt høysnue, er den hyppigste allergiske tilstanden. Den er ofte assosiert med bronkial astma og okulære symptomer, samt symptomer fra øre og bihuler (2). Vanlige symptomer er tett nese, nysing, blank sekresjon, røde øyne og kløe i nese, munn og øyne (4;5). Prevalensen av allergisk rhinitt angis å være mellom 10-40% i Europa, avhengig av geografisk lokalisasjon. Populasjonsbaserte studier har vist en økning i prevalens hos voksne de siste tiårene (6;7).

Å være sensibilisert mot et allergen vil si at man produserer spesifikt IgE mot allergenet. Man kan være sensibilisert uten at man får symptomer ved eksponering av allergenet. For å være allergisk må individet være sensibilisert mot et allergen og utvikle symptomer ved eksponering. Allergidiagnose kan dermed ikke baseres på sensibilisering alene. Kartlegging av allergisymptomer (sykehistorien) er helt nødvendig for allergidiagnostikk. Bruk av tilleggsundersøkelser som påviser sensibilisering kan styrke eller svekke sannsynligheten for at en allergi foreligger, men ikke absolutt bekrefte eller avkrefte allergi som årsak til symptomer (8;9).

Det er 3 prinsipper for behandling av allergi: unngå eksponering (sanering), symptomdempende medikamentell behandling og allergen immunterapi

(allergivaksinasjon). For noen allergier er det enkelt å unngå eksponering og pasientene har ikke behov for annen behandling. For luftbårne allergener som husstøvmidd, pollen og soppsporer er det ofte vanskelig å unngå eksponering og pasientene må bruke symptomdempende behandling. De vanligste symptomdempende medikamentene er antihistaminer og steroider som kan gis systemisk eller som lokal behandling med nesenspray, øyedråper eller inhalasjonsaerosol. For pasienter med sjeldne symptomer kan sporadisk bruk ved behov være tilstrekkelig. Pasienter med daglige symptomer har betydelig bedre effekt av fast daglig medisiner, gjerne med oppstart litt før sesong ved for eksempel pollenallergi. Noen pasienter har betydelige allergiske plager til tross for adekvat bruk av symptomdempende behandling og kan være kandidater for allergen immunterapi (AIT). AIT benevnes ofte som hyposensibilisering eller allergivaksinasjon og er kun tilgjengelig for et fåtall allergener. AIT brukes mest for allergi mot pollen (bjørk og timotei), husstøvmidd, hund, katt, bie- og vepsegift. Pasientene får tilført det aktuelle allergenet regelmessig over 3-5 år. Dette medfører et skifte fra stimulering av T-hjelper 2 celler til stimulering av T-hjelper 1 celler som videre medfører en overgang fra produksjon av IgE til produksjon av IgG, og dermed toleranseutvikling for allergenet (Th2-Th1 shift). Det finnes registrerte preparater i Norge for subkutan og sublingval administrasjon av allergener (2;10-12).

Allergiske sykdommer utgjør en byrde både for enkeltpersoner og samfunnet sett i helhet. Konsekvensene av de allergiske plagene kan blant annet være fatigue, redusert konsentrasjonsevne og redusert produktivitet. Dette påvirker fysisk og sosial evne og kan føre til redusert livskvalitet. Allergiplager kan føre til økt sykefravær som medfører økte samfunnskostnader og en økt belastning av helsesystemet. Studier viser at allergisymptomer kan gi redusert søvnkvalitet som gir økt søvnighet på dagtid og kan påvirke humør og oppførsel. For skolebarn kan dette bety problemer med hukommelse, læring og forsinket utvikling (2;3;6;13).

2.2 Sesongallergi vs helårsallergi

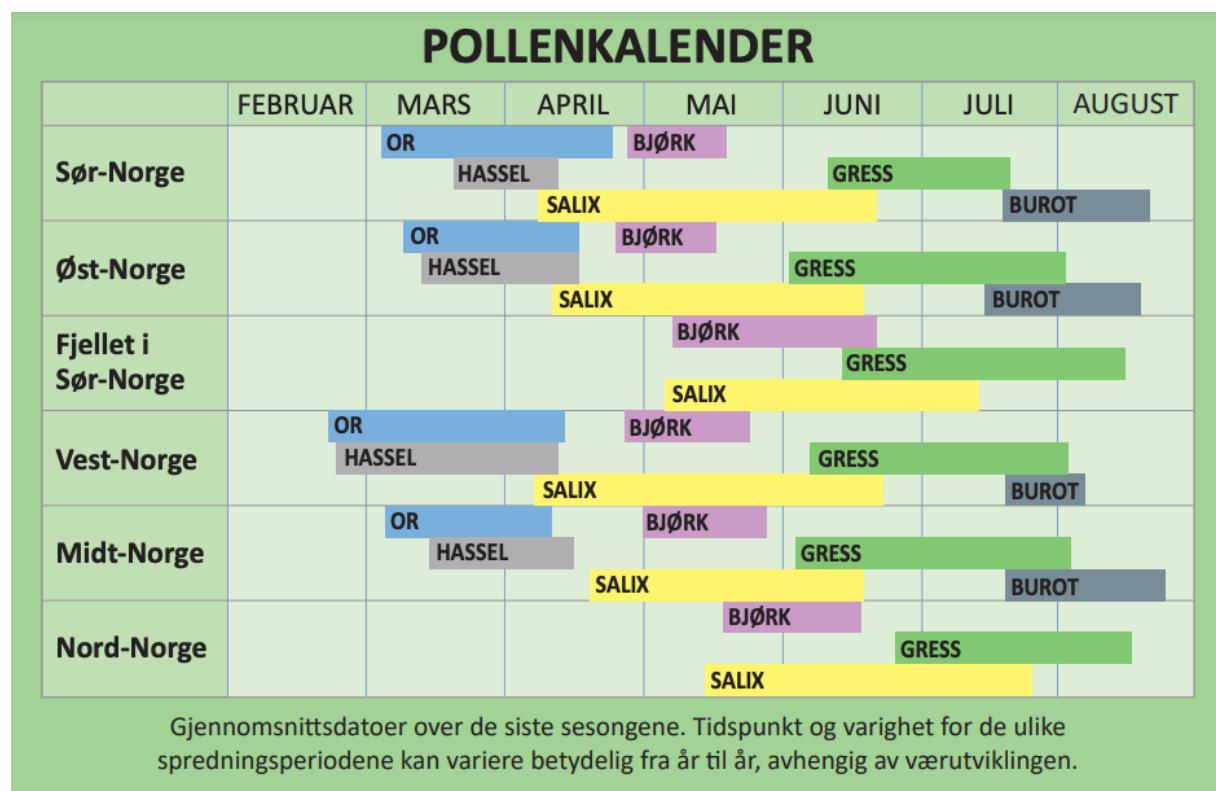
Det er vanlig å skille mellom helårs- og sesongbetiget allergi, selv om denne klassifikasjonen er begrenset da de kan være vanskelig å skille fra hverandre og ha glidende overganger. Helårsbetiget allergi forårsakes vanligvis av innendørs allergener som er til stede hele året, slik som støvmidd og avskallinger fra pelsdyr. Sesongbetiget allergi forårsakes av et bredt

spekter luftbårne allergener, hvor pollen fra trær, gress og planter er de vanligste allergenene (6).

De viktigste allergifremkallende pollentypene er or, hassel, selje/pil/vier (Salix), bjørk, gress og burot. Om våren spres pollen fra tretypene or, hassel, bjørk og selje/pil/vier. Pollen fra hassel og or er først ute. Om sommeren kommer pollen fra gress, mens det på sensommer er ugressplanten burot som er kjent for å gi pollenallergi (14). Det forekommer ikke vesentlig spredning av pollen om høsten.

Noen pasienter opplever imidlertid sesongbetiget allergi i siste halvdel av august og hele september. De rapporterer om symptomer som rhinitt, konjunktivitt og astmasymptomer, noe som typisk også ses ved pollenallergi. Det finnes ingen publiserte data om spesifikke allergener i Norge på denne tiden av året som kan forklare symptomene disse pasientene opplever. Det har vært spekulert i om det kan skyldes rester av pollen på trær som kan gi symptomer selv etter kjent tid for pollenspredning. En alternativ forklaring er at de har allergiske reaksjoner mot soppsporer, som er et av allergenene som har blitt sett på som både et sesongbetiget og helårs allergen (5).

Figur 1. Pollenkalender.



Figuren viser et gjennomsnitt av tidsmessig spredning av pollen og er basert på data for registreringer fra 1986 til 2018. Kilde: <https://www.naaf.no/fokusomrader/allergi-og-overfølsomhet/pollenallergi/pollenkalender/> (15)

2.3 Bjørkerustsopp

Bjørkerust er en sykdom på bjørkeløv som forårsakes av soppen *Melampsorium betulinum* (MB). Soppen infiserer bjørkeløv og ses som gule knopper på undersiden av bladene. Den finnes i hele Norge, men forekomsten er størst i Nord-Norge og i fjelltraktene i Sør-Norge. Soppsporene spres med vinden og kan observeres som gult belegg på vann, biler og andre overflater (16).

Det finnes ikke publiserte data om bjørkerustsopp som allergen, kun eldre studier som indikerer at beslektet rustsopp på hvete-, kaffe- og fruktplanter kan være humane allergener (17-22). Allerede i 1924 ble en kasusstudie som omhandlet mulig rustsoppallergi fra hvete, havre og bygg publisert i JAMA. Studien konkluderte med at rustsopp kan være oversett som en etiologisk faktor i noen tilfeller av luftveisallergier (17). I 1940 publiserte Walbott et al en studie om kornrust fra hvete og bygg og gressrust som årsak til allergi. Studien viste at 7 av 106 pasienter hadde symptomer på øvre luftveisallergi utelukkende i rustsoppsesongen, samt hadde sterke reaksjoner på prikktest og inhalasjonstest med rustsopp. Flere pasienter opplevde forverring av symptomer i denne perioden. Basert på disse funnene konkluderte forfatterne med at allergi mot rustsopp er en viktig årsak til sesongbasert luftveisallergi (18). Likevel er ikke rustsopp nevnt som en årsak til allergi i en oversikt over soppallergi fra 2008 (21). I 2013 ble det publisert en studie som viste en mulig sammenheng mellom rustsopp og høye IgE nivåer hos asymptomatiske arbeidere i et kornvarehus. Luftprøver ble samlet under lasting og avlasting i varehuset. Videre ble rustsopp isolert og det gav positive agglutinasjonstester med samtlige samlede serumprøver. Studien konkluderte med at resultatene indikerer at rustsopp har en rolle som et humant allergen og detaljer rundt dette bør utforskes mer (22).

2.4 Diagnostikk av luftveisallergi

Luftveisallergi er en klinisk diagnose som hovedsakelig stilles på bakgrunn av sykehistorie, symptomer og klinisk undersøkelse. En grundig sykehistorie er nødvendig og bør blant annet inkludere spørsmål om sesongbetingede plager, beskrivelse av triggere, familiehistorikk og

komorbide tilstander som for eksempel astma eller eksem. Vurdering av effekt av tidligere behandlingsforsøk og eventuell medikamentbruk må vektlegges. Symptombeskrivelse fra nese, øyne og luftveier med beskrivelse av debut, hyppighet og varighet bør også inkluderes. Det bør gjennomføres en klinisk undersøkelse av øvre og nedre luftveier, øyer, ører og hud. En helhetlig klinisk vurdering er spesielt viktig for å utelukke differensialdiagnoser som eksempelvis ikke-allergisk rhinitt, septumdeviasjon og adenoid hypertrofi (3;10). Tilleggsundersøkelser som prikktest i hud, måling av spesifikk IgE i serum og provokasjonstest kan brukes ved usikker diagnose eller ved usikkert allergen (2).

Allergidiagnostikk med påvisning av spesifikke allergener som årsak til pasientenes symptomer er viktig av flere årsaker. Det er nødvendig for at pasienter skal kunne unngå eller redusere eksponering for allergenet, såkalt sanering. Samtidig vil man også ved negativ diagnostikk kunne unngå unødvendig sanering og hindre at det begrenser aktivitet i hverdagen. Det vil også muliggjøre planlegging og gjennomføring av spesifikk allergibehandling dersom det er nødvendig. Ved pollenallergi anbefales det for eksempel å starte med antihistaminer før antatt start av spredning av det aktuelle allergenet for best mulig lindring og effekt av behandling. Dersom det er indikasjon for allergen immunterapi (allergivaksinasjon) er det en absolutt forutsetning for behandlingen at man har påvist hvilket allergen som forårsaker symptomene (3;7).

Felles for tester som påviser sensibilisering er at de har høy sensitivitet og lav spesifisitet. Det betyr at de fleste som har allergi vil ha positive tester, men at mange som ikke har allergi også vil ha positive tester. Den siste gruppen er sensibilisert, men har ikke allergi. De to mest brukte testene for sensibilisering er prikktest og måling av spesifikk IgE i serum. Prikktestresultater angis i millimeter og spesifikk IgE i kilounits pr liter (kU/L). Jo høyere verdi, jo større er sannsynligheten for at pasienten har en allergi, men størrelsen på testutslagene avspeiler ikke alvorligheten av en allergi (7).

2.4.1 Prikktest

Ved prikktest i hud undersøkes pasientens sensibilisering til allergener ved en IgE-mediert respons. Allergener som kan testes inkluderer luftveisallergener, matallergener, enkelte medikamenter og noen kjemikalier (23). Begrenset penetrasjon av huden gjør testen til en trygg og effektiv metode for diagnostikk av allergi, samtidig som den er billig og rask å

gjennomføre. Prikktest kan utføres i alle aldre og er derfor spesielt verdifullt i diagnostikken av barn (6). En metaanalyse fra 2016 av 7 studier som inkluderte 430 pasienter viste at prikktest har en sensitivitet på 85% og en spesifisitet på 77% (24).

2.4.2 Spesifikk IgE-måling i serum

Måling av spesifikk IgE i serum gjøres ved at utvalgte allergener bindes til et substrat. Videre tilsettes pasientens serum. Dersom pasienten har spesifikk IgE i serum mot allergenet vil det binde seg til allergenet på substratet. Overflødig serum vaskes bort, og dermed også ubundet IgE. Deretter brukes en automatisert analysator til å avlese intensiteten av reaksjonen som igjen er proporsjonal med mengden spesifikk IgE i serum. Påvisning av spesifikk IgE viser at pasienten er sensibilisert for det aktuelle allergenet, men ikke nødvendigvis at pasienten har allergi. Studier har vist at måling av spesifikk IgE i serum er et likeverdig alternativ til prikktest i bekreftende diagnostikk av allergi (6).

2.4.3 Provokasjonstester

Ofte er sykehistorie sammen med påvisning av sensibilisering tilstrekkelig for å kunne stille en allergidiagnose. Ved tilfeller hvor sykehistorie og måling av IgE i serum eller prikktest ikke samsvarer er det indikasjon for å gjennomføre provokasjonstest. Ved provokasjonstest forsøker man å reprodusere allergisymptomer ved å eksponere pasienten for antatt allergen. Eksempler på slike tester er nasal-, bronkial-, okulær- og perorale matprovokasjonstester. Provokasjonstester er tid- og ressurskrevende. De kan i noen tilfeller medføre alvorlige/anafylaktiske reaksjoner. De kan derfor bare gjøres av trent personell som har kunnskap, nødvendig utstyr og akutt beredskap for behandling av alvorlige allergiske reaksjoner (25). Risiko er størst for legemiddel- og matprovokasjoner og minst for nasale og konjunktivale provokasjoner. For diagnostikk av allergisk rhinitt benyttes nasal provokasjonstest (NPT), hvor hensikten primært er å diagnostisere og identifisere klinisk relevant allergen ved IgE-mediert allergisk rhinitt. Man prøver å fremprovosere en allergisk respons i neseslimhinnen gjennom en kontrollert eksponering av et allergen i form av dråper eller spray. Denne responsen karakteriseres av kløe, nysing, renning og hevelse i neseslimhinnen med redusert luftstrømpassasje (4). Reaksjoner måles med symptom score og måling av luftstrømhastighet. I noen tilfeller kan IgE produseres kun lokalt i neseslimhinnen og man vil derfor ikke få utslag på verken prikktest eller måling av spesifikk IgE i serum (falsk negative tester). Selv om sykehistorie og påvisning av sensibilisering

(pricktest, spesifikk IgE) fortsatt er mest brukt, kan NPT ved tvil være nyttig for diagnostikk av allergisk rhinitt (3;26).

I denne studien var det planlagt å gjennomføre nasal provokasjonstest med ekstrakt fra bjørkerustsopp og sammenligne resultatene med pricktest og spesifikk IgE mot bjørkerustsopp. Det lyktes imidlertid ikke å produsere standardiserte, stabile ekstrakter som kunne benyttes til nasal provokasjonstest.

3 Materiale og metode

3.1 Studieprosessen og studiedesign

Denne oppgaven utgår fra Tromsø bjørkerustallergistudie (Tro-BRA) som er en åpen pilotstudie. Det er en case-control-studie med 31 pasienter og 17 kontroller som er rekruttert dels ved henvendelser fra pasienter med ønske om å delta, og dels fra poliklinikken ved RAAO, UNN Tromsø.

Det var i utgangspunktet planlagt å måle sensibilisering mot bjørkerustsopp med prikktest og måling av spesifikk IgE i serum i tillegg til nasal provokasjonstest og basofil aktiveringstest (BAT). BAT kan ses på som «in vitro» provokasjonstest hvor allergener blir tilsatt pasientens basofile leukocytter som blir ekstrahert fra fullblod. Dersom de basofile cellene har spesifikk IgE bundet til overflaten vil eksponering for allergenet «in vitro» medføre frigjøring av blant annet histamin som kan måles (5;6). Det lyktes imidlertid ikke å produsere standardiserte ekstrakter til å gjennomføre alle testene, inkludert nasal provokasjonstest og BAT. Basert på materialet av bjørkerustsopp som ble samlet høsten 2020 fikk vi kun en begrenset mengde ekstrakt som ble benyttet til prikktest på 5 pasienter og 2 kontroller. Det ble også påvist reaktivitet mellom allergen i ekstrakt fra bjørkerustsopp og IgE i pasientenes serum som ikke lot seg kvantifisere. Årsaken til dette er at det er vanskelig å lage stabile ekstrakter av sopp og er ikke nødvendigvis et bevis for at bjørkerustsopp ikke kan være et allergen. Det ble ikke funnet tilsvarende reaktivitet hos kontrollene. Resultatene fra IgE analysene inngår ikke i denne oppgaven.

Studien er en pilotstudie til Norsk bjørkerustallergistudie (Nor-BRA). Hovedstudien planlegges som en multisenterstudie med ca 200 pasienter og 100 kontroller som starter datainnsamling i august 2022. Da vil pasienter fra poliklinikker ved UNN, Finnmarkssykehuset, Helgelandssykehuset og Nordlandssykehuset inkluderes. Pasientene rekrutteres ved hjelp av samarbeidspartnere fra legekontorer og sykehus på de nevnte stedene. Internasjonalt samarbeider vi med Luxembourg Institute of Health (LIH) som identifiserer allergener fra bjørkerustsopp og utvikler ekstraktene til allergitestingen. Erfaringene fra pilotstudien er svært viktige for å kunne lage bedre ekstrakter til tester i hovedstudien.

3.1.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjonskriterier er alder 18-75 år og symptomer på allergisk rhinitt, konjunktivitt eller astma på sensommer og høst. Eksklusjonskriterier er helårlige symptomer på luftveisallergi uten forverring av symptomene om høsten. Kontrollgruppen er personer uten allergi.

3.2 Formelle aspekter

Pilotstudien er godkjent av Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) og personvernombudet ved UNN (2020/2918) for tillatelse til lagring av data og gjennomføring av studien. Studien er registrert i ClinicalTrials.gov Identifiser: NCT04322838.

3.3 Avgrensing av oppgaven

I pilotstudien ble det samlet inn data fra spørreskjema og tester som ikke benyttes i denne oppgaven. I denne oppgaven sammenligner jeg egenregistreringen av deltakernes allergisymptomer med data for spredning av sporer fra bjørkerustsopp. I tillegg skal jeg se på resultatene av prikktestene som ble gjennomført på 5 pasienter og 2 kontroller.

3.4 Registrering av symptomer

Deltakerne registrerte daglige symptomer i perioden 04.08.20 – 14.10.20. Annenhver dag i perioden mottok deltakerne e-post med lenke til digitalt spørreskjema med fire spørsmål om allergiske symptomer gradert med Visual Analog Scale (VAS), samt to spørsmål om medisinbruk (Vedlegg 1). Det inkluderte ett spørsmål om allergisymptomer totalt, samt spesifikke spørsmål om symptomer fra nese, øyne og luftveier. De krysset av for om de har brukt allergimedisin og eventuelt hvilke medisiner. Alle spørsmål ble besvart to ganger for hver registrering, en gang for dagen e-posten ble mottatt og en gang for dagen i forveien. Spørreskjemaet ble sendt til pasientene via e-post med Research Electronic Data Capture (REDCap) og kunne besvares digitalt på 1-2 minutter.

3.5 Spredning av bjørkerustsopp

Spredning av MB sporer registreres i pollenfeller som brukes i nasjonal pollenvarsling. Pollenvarslingen er et samarbeid mellom Norges astma og allergiforbund (NAAF) og Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU) i Trondheim som teller pollen- og soppsporer som fanges i fellene. Sporer fra forskjellige sopparter, inkludert bjørkerustsopp, registreres rutinemessig annenhver time ved 12 stasjoner i Norge. Spredningen måles i gjennomsnittlig

antall sporer per kubikkmeter i løpet av en 24-timers periode. Det er 12 pollenfeller fra Kristiansand i sør til Kirkenes i nord. I Tromsø er en pollenfelle plassert ved værvarslinga på toppen av Tromsøya. Registreringene publiseres hver høst i «Registrering av pollen og sporer i årlige rapporter Institutt for biologi, NTNU» (14). Spredning av sporer fra MB ble sammenlignet med dag til dag variasjon i symptomer under registreringsperioden.

3.6 Innsamling av bjørkerustsopp

Bjørkerustsopp ble samlet fra infisert bjørkeløv i løpet av august og september 2020 (Vedlegg 2). Sporer av bjørkerustsopp ble overført ved hjelp av bomullspinner som ble fuktet i NaCl og deretter skrapet/penslet over undersiden av bjørkeløvet slik at sporene kunne overføres til et prøveglass med NaCl som videre ble fryst ned. Noe infisert løv ble fryst direkte i tette plastposer. Materialet ble sendt til LIH for utvikling av ekstrakter til allergitestene.

3.7 Prikktest i hud

Prikktest i hud ble gjennomført i henhold til nasjonale prosedyrer (27). Prikktesten utføres ved at en dråpe allergenekstrakt dryppes på huden på undersiden av underarmen. Deretter prikkes allergenene ned i huden med en lansett som fører allergenet ned til mastceller i epidermis. Dersom mastcellene har bundet spesifikk IgE mot det aktuelle allergenet på sin overflate vil proteiner (allergen) i ekstraktet binde seg til allergenspesifikke reseptorer på den variable delen av IgE molekylet. Dette medfører at mastcellen degranulerer og frigjør mediatorsubstanser som forårsaker en lokal hudreaksjon med hevelse, kløe og rødhet. Testresultatet leses av ved at diameteren på vablen måles etter 15 minutter. En test regnes som positiv dersom gjennomsnittlig diameter for sirkelen er ≥ 3 mm (28).

Ekstrakter til prikktest ble framstilt med tre forskjellige metoder:

- Avskrapet bjørkerustsopp fra undersiden av ferskplukket MB infisert bjørkeløv ble blandet i noen dråper saltvann. Metoden gir ikke standardisert konsentrasjon av allergen og antas å ha høyere konsentrasjon enn de to andre metodene.
- Ekstrakt basert på bjørkerustsopp som ble overført til saltvann med bomullspinner og frosset ned. Laboratoriet ved Luxembourg Institute of Health (LIH) produserte standardiserte ekstrakter med konsentrasjoner på 1, 10 og 20 mcg/ml.

- Ekstrakt basert på ferskfrosset MB infisert bjørkeløv. Laboratoriet ved LIH produserte standardiserte ekstrakter med konsentrasjoner på 10, 50 og 100 mcg/ml.

Som positive og negative kontroller ble det benyttet henholdsvis histamin 10 mg/ml og NaCl (9 mg/ml). Bruk av antihistaminer og systemiske kortikosteroider må avsluttes 7 dager før prikktesten utføres. Deltakerne fikk skriftlig informasjon om dette på forhånd og ga samtykke ved å signere samtykkeskjema for studien.

3.8 Spørreskjema

Før start av studieperioden besvarte alle deltakerne MeDALL (mekanismer for utvikling av allergi) spørreskjema (Vedlegg 3) (29). Spørreskjemaet består av totalt 42 spørsmål som omhandler astma, eksem og allergi. I denne oppgaven benyttes kun opplysninger om gress- og bjørkepollenallergi fra dette skjemaet.

3.9 Statistikk og analyser

Data ble registrert i REDcap og overført til Stata 16 for statistiske analyser. Assosiasjon mellom symptomer og sporespredning ble målt med Pearsons korrelasjonskoeffisient (ρ).

4 Resultater

4.1 Karakteristika av utvalget

Det var 48 inkluderte deltakere i studien, hvorav 31 var pasienter og 17 var kontroller. Gjennomsnittsalderen var tilnærmet lik for begge gruppene med henholdsvis 45,6 år i pasientgruppen og 44,1 år i kontrollgruppen. I begge gruppene var det flertall av kvinner, hvorav pasientgruppen bestod av 64,5% kvinner og kontrollgruppen bestod av 76,5% kvinner. I pasientgruppen oppga henholdsvis 38,7% og 45,2% om bjørke- og gresspollenallergi. Ingen i kontrollgruppen oppga pollenallergi.

Tabell 1: Alder, kjønn og pollenallergi, Tro-BRA.

Deltakerstatus	\bar{x} Alder	Kvinner	Menn	Bjørkepollenallergi	Gresspollenallergi
Pasienter	45,6	20 (64,5%)	11 (35,5%)	12 (38,7%)	14 (45,2%)
Kontroller	44,1	13 (76,5%)	4 (23,5%)	0	0

\bar{x} = Gjennomsnitt.

4.2 Symptomregistrering

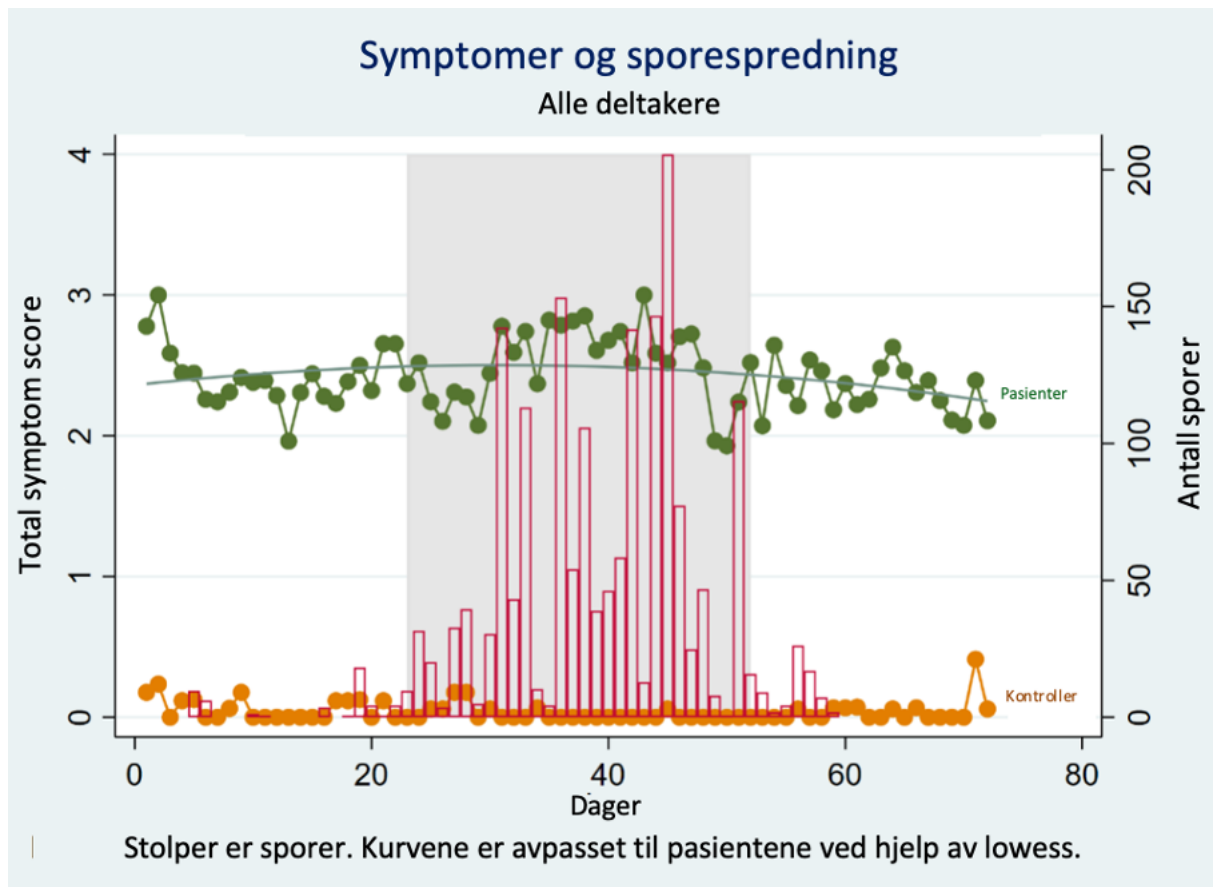
4.2.1 Svarrespons

Alle deltakere mottok e-post lenke til et spørreskjema annenhver dag i registreringsperioden som gir totalt 36 registreringer per deltaker. Dette tilsvarer 72 dager. Av 1728 mulige svar fikk vi inn 1572 svar, noe som gir en svarprosent på 91%.

4.2.2 Symptomregistrering og spredning bjørkerustsopp

Pearsons korrelasjonskoeffisient (ρ) for assosiasjon mellom total symptomscore og sporespredning i pasientgruppen var 0,297 ($p = 0,022$). Figur 2 viser assosiasjon mellom gjennomsnittlig symptomscore (grønn linje) og spredning av sporer fra bjørkerustsopp.

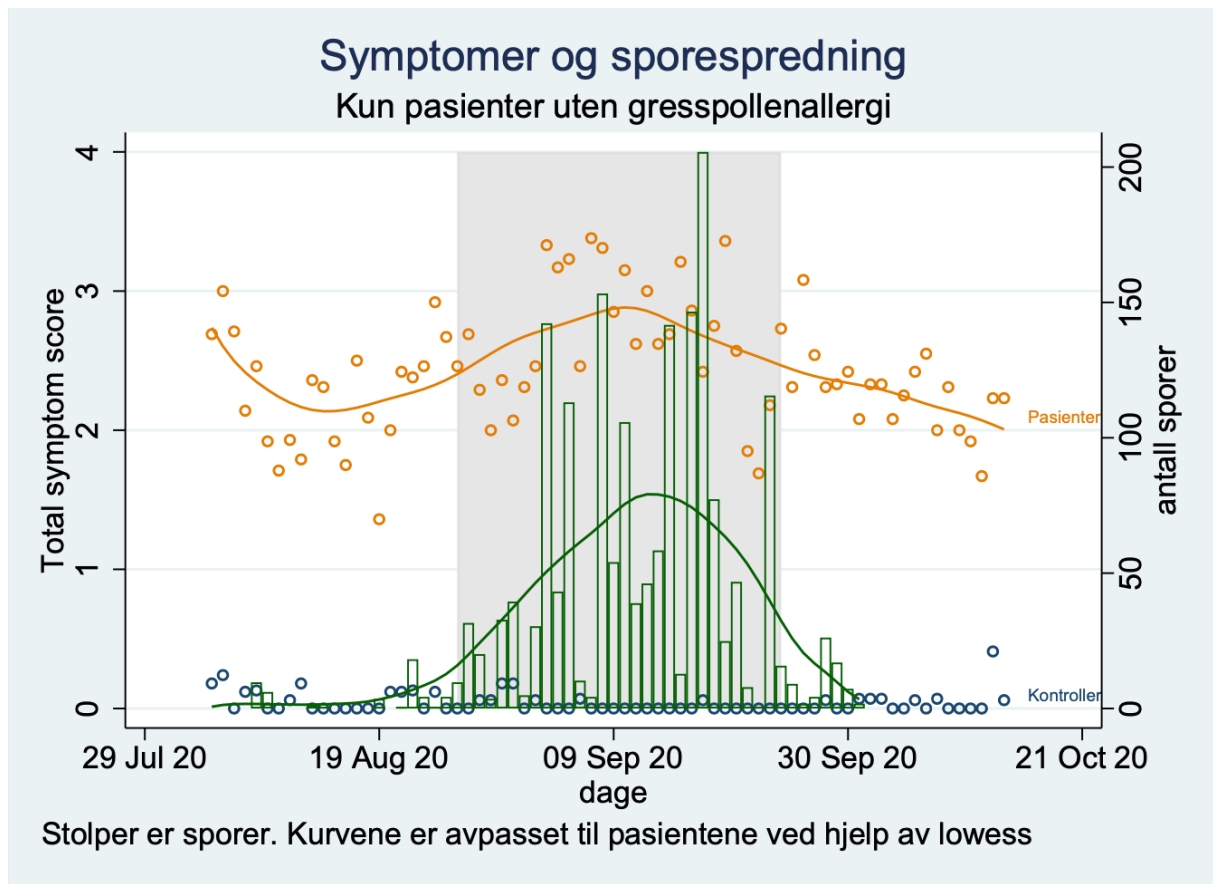
Figur 2. Symptomer og sporespredning, alle deltakere.



Plott av gjennomsnittlig symptomsscore hos alle deltakere og sporespredning over tid. Symptomsscore er markert i grønt for pasienter og i oransje for kontroller, registrert med Visuell Analog Skala (VAS) 1-10. Sporespredning er røde søyler, målt i antall sporer per m³ per døgn. Periode med vesentlig sporespredning er markert med grått.

Ved eksklusjon av deltakere med gresspollenallergi viser analysen høyere grad av korrelasjon, $\rho = 0,409$ ($p = 0,001$) (Figur 3).

Figur 3. Symptomer og sporespredning, kun deltakere uten gresspollenallergi.



Plott av gjennomsnittlig symptom score hos pasienter (oransje ringer) og kontroller (blå ringer) og sporespredning (grønne stolper). Symptom score er registrert med Visuell Analog Skala (VAS) 1-10. Pasienter med gresspollenallergi er ekskludert fra analysen. Sporespredning målt i antall sporer per m³ per døgn. Periode med vesentlig sporespredning er markert med grått.

4.3 Prikktest

Gjennomsnittlig størrelse på hudreaksjon med positiv kontroll i pasientgruppen og kontrollgruppen var henholdsvis 6,6 mm og 6,75 mm og negativ kontroll var 0 mm hos alle pasienter og kontroller. For MB naturell, høyeste konsentrasjon av MB i saltvann (20 mcg/ml) og høyeste konsentrasjon av MB fra ferskfrosset infisert løv (100 mcg/ml) var gjennomsnittlig hudreaksjon for pasientene henholdsvis 3,75 mm, 1,60 mm og 2,80 mm. Ingen av de to i kontrollgruppen som ble testet hadde utslag på de tre ekstraktene (0 mm). Alle 5 pasienter (100%) hadde positivt utslag på prikktest med minst ett av ekstraktene, mens ingen av kontrollene (n=2) fikk utslag. Fire av fem pasienter hadde utslag på ≥ 3 mm med MB naturell og tre av fem med MB ekstrakt på 100 mcg/ml.

Tabell 2: Resultater prikktest.

	Pasienter						Kontroller		
	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	\bar{x}	K 1	K 2	\bar{x}
Positiv kontroll	5,5	10	6	7	4,5	6,6	8,5	5	6,75
Negativ kontroll	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MB naturell	6	2,5	-	4,5	2	3,75	0	0	0
MB 1a (1 mcg/ml)	0	3,5	1	0	1	1,1	0	0	0
MB 1b (10 mcg/ml)	2	3,5	1,5	0	1,5	1,7	0	0	0
MB 1c (20 mcg/ml)	2,5	3	1,5	0	1	1,6	0	0	0
MB 2d (10 mcg/ml)	2	2,5	2	2	1,5	2	0	0	0
MB 2e (50 mcg/ml)	3	0	2,5	3	3	2,3	0	0	0
MB 2f (100 mcg/ml)	0	4,5	3,5	2	4	2,8	0	0	0

Tall er diameter på hudreaksjon oppgitt i millimeter.

MB= Melampsorium betulinum (bjørkerustsopp). P= Pasient. K= Kontroll. \bar{x} = Gjennomsnitt.

Positiv kontroll er histamin 10 mg/ml. Negativ kontroll er NaCl (9mg/ml). MB naturell er avskrapet MB fra ferskplukket løv blandet i saltvann. MB 1a-c er ekstrakter produsert av MB i saltvann. MB 2d-f er ekstrakter basert på ferskfrosset MB infisert løv.

5 Diskusjon

Analysene viste statistisk signifikant assosiasjon mellom allergisymptomer og sporespredning. Assosiasjonen var sterkere når deltakere med gresspollenallergi ble ekskludert fra analysen. Prikktest ble utført på et lite utvalg av deltakerne og var positiv for alle pasientene (n=5) og negativ for kontrollene (n=2). Resultatene taler for at hypotesen om bjørkerustsopp som årsak til allergi kan være sann. I det følgende diskuteres styrker og svakheter som har betydning for tolkningen av resultatene i studien.

5.1 Utvalg

Dette er en pilotstudie med et lite utvalg med 31 pasienter og 17 kontroller. Selv om vår studie viser at bjørkerustsopp kan være årsak til allergi er det derfor usikkerhet knyttet til om deltakerne er representative for befolkningen. Det er derfor nødvendig med en større studie med flere pasienter for å bekrefte funnene. Hovedstudien skal gjennomføres høsten 2022 med ca 200 pasienter og 100 kontroller.

Deltakerne ble rekruttert dels ved henvendelser fra pasienter med ønske om å delta, og dels fra poliklinikken ved RAAO, UNN Tromsø. De fleste henvendte seg med ønske om å delta etter å ha sett medieoppslag i lokale og nasjonale medier om prosjektet. Det vil si at deltakerne var informert om hva vi ønsket å undersøke. Det er derfor en mulighet for at det har forekommet en informasjonsbias ved at de som selv tok kontakt kan ha overrapportert sine allergisymptomer fordi de sterkt ønsket en forklaring på sine plager. Samtidig kan man argumentere for at studiedesignet med case-control-studie også var med på å redusere muligheten for nettopp slik bias. Deltakerne hadde ikke tilgang til registrert spredning av bjørkerustsoppspredning, og hadde derav ikke mulighet til å overrapportere allergisymptomer ved dager hvor spredningen var høy.

5.2 Assosiasjon symptomer og spredning

Spredning av sporer fra bjørkerustsopp var lav ved prosjektstart i begynnelsen av august. I samme periode ble det registrert høy forekomst av allergiske symptomer i pasientgruppen. Dette kan skyldes at det da fortsatt er spredning av gresspollen som forårsaker allergiske symptomer hos dem som også har gresspollenallergi. For å skille allergireaksjoner på gresspollen fra bjørkerustsopp ble deltakere med gresspollenallergi ekskludert fra analysen.

Da fikk vi en kurve som viste en økning av symptomer med en topp midt i vår registreringsperiode.

Selv om resultatene viser at det er assosiasjon mellom spredning av bjørkerustsopp og allergisymptomer om høsten indikerer ikke nødvendigvis en observert assosiasjon at det foreligger en årsakssammenheng (30). Både eksposisjon (sporespredning) og effekt (allergisymptomer) er målt på samme tid og studien representerer derfor kun et øyeblikksbilde. Man kan derfor ikke utelukke at for eksempel andre allergener som ikke ble målt i denne studien kan være årsak til allergisymptomer hos pasientene (konfunderende faktorer). Ved tolkning av påviste korrelasjoner foreligger også fare for omvendt årsakssammenheng ved at årsaken sies å være effekten og omvendt. Denne faren foreligger ikke i denne studien da man vanskelig kan se for seg at allergiske symptomer hos pasientene er årsak til større spredning av bjørkerustsopp.

I Tromsø er det kun én pollenfelle som registrerer bjørkerustsopp. Denne befinner seg på Værstasjonen på Tromsøya. Lokale variasjoner i spredning av sporer vil dermed ikke fanges opp og flere av deltakerne bor utenfor Tromsø. Dette kan medføre både over- og underestimering av sporespredning for hver enkelt pasient og dermed bidra til at beregnet assosiasjon mellom sporespredning og allergiske symptomer ikke blir korrekt. Det mest ideelle ville vært at hver deltaker i registreringsperioden gikk med luftfiltre på kroppen som registrerte forekomst av bjørkerustsopp der deltakeren til enhver tid oppholdt seg. Dette ble dessverre vanskelig å gjennomføre. Høsten 2020 var også preget av mye dårlig vær. Dette kan føre til at folk oppholder seg mindre utendørs, og derav eksponeres mindre for potensielle allergener i lufta. Samtidig vil regnet kunne føre til redusert mengde sirkulerende sopp sporer i lufta, som igjen vil gi mindre allergisymptomer. Disse faktorene vil bidra til at beregnet assosiasjon mellom sporespredning og allergiske symptomer blir svakere.

5.3 Symptomregistrering

Dersom deltakerne får spørsmål om å registrere symptomer for mange dager av gangen bakover i tid kan registreringene bli feilaktige fordi det kan være vanskelig å huske nøyaktig hvilke dager man hadde plagene (hukommelsesbias) (31). Dersom deltakerne må besvare symptomregistrering hver dag over en lang periode kan dette medføre feilaktige eller manglende registreringer fordi deltakerne går lei av å registrere (informasjonsbias) (32). Vi

fant dessverre ingen litteratur med anbefaling om anbefalt hyppighet av symptomregistrering for å redusere hukommelsesbias, og samtidig unngå at deltakerne skulle gå lei og derav risikere upresis symptomregistrering. Derfor spurte vi et utvalg av ti pasienter hva de tenkte var best, samt spurte erfarne forskere om råd. Alle mente det er enkelt å huske hvilke symptomer man hadde én dag tilbake i tid og samme dag. Vi valgte derfor å sende ut lenke til symptomregistreringen annenhver dag. Deltakerne fikk da de samme spørsmålene to ganger med spørsmål henholdsvis om dagen i går og dagen i dag. Med dette oppnådde vi å halvere antall utsendelser med symptomregistrering. Svarprosenten på 91% viste at dette kan ha vært en god strategi for å unngå manglende registrering.

5.4 Prikktest

Grunnet usikkerhet om hvilken metode som ville fungere best til å framstille gode ekstrakter valgte vi to forskjellige metoder for å sende innsamlet materiale til laboratoriet i Luxemburg for produksjon av standardiserte ekstrakter med kjente konsentrasjoner av bjørkerustsopp. Som backup i tilfelle disse metodene ikke ville fungere ble det i tillegg testet med ustandardisert ekstrakt fra ferskplukket infisert bjørkeløv uten kjent konsentrasjon av bjørkerustsopp. Denne løsningen ble testet på 4 av pasientene og begge kontrollene. Ved testing med fersk bjørkerustsopp fikk pasientene større positive utslag sammenlignet med de andre metodene. Dette skyldes mest sannsynlig at denne løsningen hadde høyere konsentrasjon av bjørkerustsopp sammenlignet med de andre metodene. Uavhengig av metode hadde pasientene stigende reaksjoner jo høyere konsentrasjon som ble benyttet av de standardiserte ekstraktene og høyest reaksjoner med det ustandardiserte ekstraktet, mens ingen av de to kontrollene hadde positive utslag for noen av ekstraktene. Forskjellen mellom pasienter og kontroller og sammenhengen mellom dose og respons styrker hypotesen om at bjørkerustsopp kan være årsak til allergi.

Prikktest som metode har flere svakheter. Positiv prikktest vil kun si at man er sensibilisert for et allergen, og er alene ikke et bevis på allergi. Positive utslag kan også skyldes kryssensibilisering til for eksempel andre sopparter uten at deltakeren er allergisk mot bjørkerustsopp. Det finnes ikke standardiserte kommersielle ekstrakter for prikktesting mot bjørkerustsopp. Vi måtte derfor samle inn materiale og produsere ekstrakter selv til dette prosjektet. På grunn av soppens biologiske egenskaper er det vanskelig å lage stabile

ekstrakter. Disse faktorene kan bidra til feil resultater. Dersom man ikke lykkes i å beholde intakte allergener fra bjørkerustsopp i ekstraktet gir dette risiko for negative tester selv om deltakeren har allergi (falsk negativ test). Dersom deltakerne får reaksjoner av andre irritanter eller allergener i ekstraktet kan testen bli positiv selv om deltakeren ikke har allergi (falsk positiv test). At alle deltakere testet positivt og begge kontroller testet negativt taler imot disse to kildene til feil.

En av pasientene fikk ingen utslag ved testing med ekstrakt med høyeste konsentrasjon av MB i saltvann, mens samtlige andre pasienter fikk positive utslag ved bruk av samme ekstrakt. Dette er trolig et feilaktig resultat som kan skyldes gjennomføringen av prikktesten, da samme pasient hadde positivt utslag ved testing med ekstrakt med lavere konsentrasjon av MB. En svakhet ved prikktest er at både gjennomføring og tolkning er operatørvhengig (28). For å redusere risiko for menneskelig feil ble alle testene i denne studien gjennomført av en og samme prosjektmedarbeider som hadde fått god opplæring i teknikken.

5.5 Andre allergener som kan forklare allergiske symptomer om høsten

Det kan diskuteres hvorvidt allergisymptomene på sensommer og høst skyldes en overlapp med spredning av andre luftbårne allergener. Av andre soppsporer er *Cladosporium*, en soppsekt som ofte betegnes som muggsopp, den vanligste og viktigste av de utendørs soppsporene som kan være allergifremkallende. Muggsoppen har spredningssesong samtidig som gresspollen, det vil si fra rundt starten av juni til midten av august. Imidlertid finner vi muggsoppen hovedsakelig på Øst- og Sørlandet, og tall fra årsrapporten for pollenspredning i 2018 viste at det i Tromsø kun var registrert spredte enkeltfunn av muggsoppsporer (14). Dette viser at muggsopp alene ikke kan være årsak til allergiplagene hos deltakerne i studien.

Et annet allergen som spres på sensommer og høsten er burotpollen. Burot spres hovedsakelig fra midten av juli og ut august. Dette gjør at det er tenkelig at burotpollenallergi kan være en forklaring på hvorfor mange opplever allergiplager i denne perioden. Likevel er spredning av burotpollen vanligst i Sørøst- og Midt-Norge, og i rapporten om spredning av pollen fra 2020 er ikke burot nevnt i oversikten over pollenregistreringen fra Tromsø (14). Deltakerne i vår studie var alle bosatt i eller rundt Tromsø og burotpollenallergi vil derfor ikke kunne forklare deres plager. Overlapp mellom

sesongene for burotpollen og bjørkerustsopp kan derfor forekomme i Sør-Norge, men er ikke sannsynlig i Nord-Norge.

5.6 Innovasjonspotensiale og brukervedvirkning

En styrke ved studien er at den søker å finne forklaring på en vanlig klinisk problemstilling som hittil har vært ukjent og at det er en pasient som har lansert hypotesen. Studien har derfor stort innovasjonspotensiale ved å studere en klinisk relevant problemstilling hvor det er behov for ny kunnskap og ivaretar også brukervedvirkning på en god måte. Den aktuelle pasienten er offisiell brukerrepresentant i studien sammen med Norges Astma- og Allergiforbund (NAAF) som nasjonal brukerorganisasjon.

5.7 Nasjonalt og internasjonalt samarbeid

Det er en styrke at studien både har nasjonalt og internasjonalt forskningssamarbeid som involverer ekspertise både innen klinisk forskning, laboratoriediagnostikk og molekylær allergologi. For innsamling og lagring av innsamlet materiale innhentet vi råd fra forskere som forsker på sopp og fra skogskadeforskere. For produksjon av ekstrakter samarbeidet vi med forskere ved LIH som har lang erfaring i forskning på allergener og framstilling av ekstrakter. Pilotstudien ga viktig kunnskap som skal brukes til å justere metodene for dette i hovedstudien.

Det er også en styrke at vi i dette samarbeidet både benytter standardiserte og validerte metoder som brukes i vanlig klinisk praksis og utvikler nye metoder der det ikke finnes tilgjengelige metoder. Samtidig er det en svakhet med studien er at vi ikke fikk laget ekstrakter til å gjennomføre planlagt allergitestning.

En annen svakhet ved studien er at vi kun fikk nok ekstrakter til å gjennomføre prikktest på totalt 7 av deltakerne. Dette skyldes som tidligere nevnt at det er vanskelig lage å stabile ekstrakter av sopp. For hovedstudien er det en styrke at disse problemene er avdekket i pilotstudien da erfaringene kan brukes til å forbedre metodene.

6 Konklusjon

Denne studien viser at bjørkerustsopp kan være en forklaring på hvorfor noen opplever sesongallergi om høsten. Analysene viste statistisk signifikant assosiasjon mellom allergisymptomer og sporespredning, og prikktesting understøttet dette med større reaksjon jo høyere konsentrasjon som ble benyttet av bjørkerustsopp. Forskjellen mellom pasienter og kontroller og sammenhengen mellom dose og respons styrker hypotesen om at bjørkerustsopp kan være årsak til allergi.

Det er nødvendig med en større studie med flere deltakere og videreutvikling av standardiserte metoder for diagnostikk. Dette er målet for hovedstudien (Nor-BRA) som forhåpentligvis kan gi et sikkert svar på hvorfor noen pasienter har sesongbetenget allergi om høsten.

7 Referanser

1. Chai W, Zhang X, Lin M, Chen Z, Wang X, Wang C, et al. Allergic rhinitis, allergic contact dermatitis and disease comorbidity belong to separate entities with distinct composition of T-cell subsets, cytokines, immunoglobulins and autoantibodies. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2022;18(1).
2. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, Mirakian R, Buckley RJ, Dixon T, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clinical & Experimental Allergy* 2017;47(7):856-89.
3. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, Walter Canonica G, et al. Allergic rhinitis. *Nature Reviews Disease Primers* 2020;6(1).
4. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sánchez MC, Rondón C, Navarro A, Montoro J, et al. Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(1):1-12; quiz follow
5. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical Practice Guideline. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2015;152(1_suppl):S1-S43.
6. Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2018;8(2):108-352.
7. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, Lack G, Lau S, Matricardi PM, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when. *Pediatric Allergy and Immunology* 2013;24(2):195-209.
8. Hokstad I. Komponentanalyser i allergidiagnostikk. *Tidsskrift for Den norske legeforening* 2021.
9. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010;126(6):S1-S58.
10. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020;146(4):721-67.
11. Simon D. Recent Advances in Clinical Allergy and Immunology 2019. *International Archives of Allergy and Immunology* 2019;180(4):291-305.
12. Akdis MB, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, et al. Immune Responses in Healthy and Allergic Individuals Are Characterized by a Fine Balance between Allergen-specific T Regulatory 1 and T Helper 2 Cells. *Journal of Experimental Medicine* 2004;199(11):1567-75.
13. Ozdoganoglu T, Songu M. The burden of allergic rhinitis and asthma. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2012;6(1):11-23.
14. Ramfjord H, Brobakk TE. Registrering av pollen og sporer. Årlige rapporter Institutt for biologi, NTNU 2004-2018.
15. Norges Astma- og Allergiforbund (NAAF). Pollenkalender [Internett]. Oslo: Norges Astma- og Allergiforbund (NAAF) [oppdatert 26.04.21; lest 24.03.22]. Tilgjengelig fra: <https://www.naaf.no/fokusomrader/allergi-og-overfølsomhet/pollenallergi/pollenkalender/>
16. Timmermann V, Andreassen K, Brurberg MB, Clarke N, Herrero M-L, Aas W, et al. Skogens helsetilstand i Norge. NIBIO rapport 2017.

17. Cadham FT. Asthma due to grain rusts. *Journal of the American Medical Association* 1924;83(1):27-.
18. Waldbott GL, Ascher MS. Rust and smut, major causes of respiratory allergy *Annals of Internal Medicine* 1940;(14 (2)):215-24.
19. Horner WE, Lopez M, Salvaggio JE, Lehrer SB. Basidiomycete allergy: identification and characterization of an important allergen from *Calvatia cyathiformis*. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991;94(1-4):359-61.
20. Croce MA, da Costa Manso ER, Gambale W, Takayama L, Oliveira Andrade CE, Pereira Pinto JH, et al. Sensitization to the fungus *Hemileia vastatrix* (coffee leaf rust). *Allergy* 2001;56(7):684-7.
21. Simon-Nobbe B, Denk U, Pöll V, Rid R, Breitenbach M. The Spectrum of Fungal Allergy. *International Archives of Allergy and Immunology* 2008;145(1):58-86.
22. Das S, Gupta D. Environmental and occupational respiratory diseases – 1033. Rust fungi of plants and high IgE levels in asymptomatic workers of a stored food grains godown: a possible relationship. *World Allergy Organization Journal* 2013;6(Suppl 1):P32.
23. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(3 Suppl 3):S1-148.
24. Nevis IF, Binkley K, Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2016;12(1).
25. Agache I, Bilò M, Braunstahl G-J, Delgado L, Demoly P, Eigenmann P, et al. In vivo diagnosis of allergic diseases—allergen provocation tests. *Allergy* 2015;70(4):355-65.
26. Gosepath J, Amedee RG, Mann WJ. Nasal Provocation Testing as an International Standard for Evaluation of Allergic and Nonallergic Rhinitis. *The Laryngoscope* 2005;115(3):512-6.
27. Hvidsten A, Florvaag E. Basisdokument: Metodebeskrivelse for diagnostisk prikktest. Helse Bergen 2015.
28. Almeida ALM, Perger ELP, Gomes RHM, Sousa GDS, Vasques LH, Rodokas JEP, et al. Objective evaluation of immediate reading skin prick test applying image planimetric and reaction thermometry analyses. *Journal of Immunological Methods* 2020;487:112870.
29. Hohmann C, Pinart M, Tischer C, Gehring U, Heinrich J, Kull I, et al. The Development of the MeDALL Core Questionnaires for a Harmonized Follow-Up Assessment of Eleven European Birth Cohorts on Asthma and Allergies. *International Archives of Allergy and Immunology* 2014;163(3):215-24.
30. Kesmodel US. Cross-sectional studies - what are they good for? *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2018;97(4):388-93.
31. Jager KJ, Tripepi G, Chesnaye NC, Dekker FW, Zoccali C, Stel VS. Where to look for the most frequent biases? *Nephrology* 2020;25(6):435-41.
32. Kesmodel US. Information bias in epidemiological studies with a special focus on obstetrics and gynecology. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2018;97(4):417-23.

Vedlegg

Vedlegg 1, Symptomregistrering

Symptomregistrering TRO-BRA

1. Totalt, hvor mye har allergisymptomer hvert plagsomt for deg i dag? Ikke plagsomt i det hele tatt til Ekstremt plagsomt (VAS 0-10)
2. Hvor mye har nese symptomer hvert plagsomt for deg i dag? Ikke plagsomt i det hele tatt til Ekstremt plagsomt (VAS 0-10)
3. Hvor mye har øye symptomer hvert plagsomt for deg i dag? Ikke plagsomt i det hele tatt til Ekstremt plagsomt (VAS 0-10)
4. Hvor mye har astmasymptomer hvert plagsomt for deg i dag? Ikke plagsomt i det hele tatt til Ekstremt plagsomt (VAS 0-10)
5. Bruker du for tiden medisiner for din allergi? Ja eller Nei
6. Velg hvilke medisiner du har brukt i dag:

Medisiner for plager fra nese og/eller øyne:

- Øyendråper som:
 - Livostin, Zaditen, Opatanol, Emadine, Spersallerg, Lomudal, Lecrolyn, Cleye=1
- Kortison øyendråper som:
 - Spersadex, Softacort, Monopex, Ozurdex, Isopto-Maxidex, Ultracortenol, Triesence = 2
- Neseåpner som:
 - Rhinox, Otrivin, Dexyl, Zymelin, Otrivin comp, Zycomb = 3
- Antihistamin nes spray som:
 - Livostin = 4
- Kortison nes spray som:
 - Avamys, Nasonex, Flutide nasal, Budesonid, Rhinocort, Flutikason, Mometasone, Nasacort, Livicort, Otrason= 5
- Kortison + antihistamin nes spray som:
 - Dymista = 6

- Antihistamin tabletter som:
 - Zyrtec, Cetirizin, Cetimax, Aeries, Telfast, Xysal, Loratadin, Clarityn, Ebastin, Kestine, Zilas = 7
- Kortison tabletter som:
 - Prednisolon, Cortison, Dexametason, Medrol, Metylprednisolon, Betapred, Neofordex, Alkindi, Plenadren = 8
- Kortison sprøyte(r) = 9

Medisiner for astma eller pustebesvær:

- Luftveisåpnende medisin som:
 - Bricanyl, ventoline, Airomir, Buventol, = 1
- Luftveisåpnende medisin som:
 - Atrovent, Ipraxa, Spiriva, Eklira, Seebri, Incruse, ultibro, Anora = 2
- Langtidsvirkende luftveisåpner som:
 - Serevent, Oxis, Onbrez, Spiolto, Stiverdi, Duaklir = 3
- Betennelsesdempende som:
 - Flutide, Pulmicort, Aerobec, Alvesco, Beclomet, Giona, Asmanex, Becotide, Budesonid, Flutikason = 4
- Langtidsvirkende luftveisåpner + betennelsesdempende som:
 - Symbicort, Seretide, Flutiform, Inuxair, Serkep, Relvar, DuoResp, Airflusal, Bufomix, Salmex, Bufomix = 5
- Tabletter som:
 - Singulair eller Montelukast = 6
- Andre som:
 - Trimbaw, Trelegy = 7

Vedlegg 2, Prosedyre for innsamling av MB-sporer

Prosedyre for innsamling av bjørkerustsopp-sporer

Du trenger:

- En pose/kasse til å samle bjørkeløvet i.
- Saks/~~hekkesaks~~
- Q-tips
- Saltvann
- Urinprøveglass

Alt utstyr som trengs får du/hentes ved Regionalt senter for astma, allergi og overfølsomhet, D1 UNN

1. Feltarbeid og plukking av bjørkeløv.

- a. Finn et bjørketre/bjørkeskog.

Når? I bjørkerustsopp-sesongen som starter ca. i midten av august og varer ut september. Slik ser et bjørketre ut:

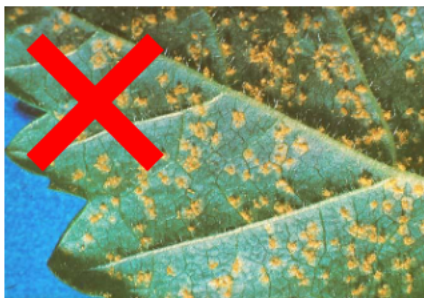


- b. Er det bjørkerustsopp på bladene?

Sees som gule prikker/områder på undersiden av bladene (se bilde nedenfor)

- c. Er de klare for å plukkes, altså har det rukket å komme sporer?

I starten av sesongen er det ikke dannet særlig med sporer, og da er det ikke noe poeng å plukke. Sporene produseres etter hvert og sees som små «hauger» av gult støv- DA er det tid for plukking!



Bjørkeblad med bjørkerustsopp UTEN sporer. Ikke klar for å bli plukket enda, vent 1 uke og prøv på nytt



Bjørkeblad med bjørkerustsopp MED sporer (i hauger). ~~PLUKK PLUKK PLUKK!~~

- d. Plukk bladene forsiktig, gjerne klipp av en hel kvist/grein, så ikke alt sporestøv spres med vinden. Legg dem i en pose/kasse.



Det skal lite til før sporestøvet drysser av bladene. Her ser du hvordan jakken så ut etter en klatretur i et bjørketre i bjørkerust-sesongen.

2. Skrape av sporene

- Ta med bladene innendørs.
- Finn frem q-tips, saltvann og urinprøveglass.
- Fyll litt saltvann i et urinprøveglass (ca 1 cm fra bunnen).
- Dypp q-tips i saltvann og bruk q-tipen til å skrape/samle opp sporestøvet fra bladene.



- Rist så løs sporestøvet fra q-tipen oppi saltvannet i urinprøveglasset.
- Når løsningen er nokså «mettet» med sporer, dvs. knall gul på farge, hell blandingen til et annet urinprøveglass, et «opsamlingsglass». Det tomme urinprøveglass tilsettes på nytt litt saltvann (punkt 2c) og man gjentar punkt 2d, 2e og 2f.
- Når «opsamlingsglasset» er fylt med mettet gul væske, sett korken på og merk glasset med dato og stedet du har samlet bladene fra.
- Lever ferdige glass til RAAO.



3. Blader som skal sendes til Luxemburg.

- Ta med bladene innendørs, spre dem utover på et bord.
- Putt 30-40 blader med godt synlige bjørkerustsopp sporer i tykke, stive plastposer på 30 x 25 cm. Poser benyttet til vakuumpakking egner seg best.
- Posene skal deretter forseiles, fortrinnsvis med en varmelist, eventuelt med tape.
- Ferdig fylte poser merkes med stedsnavn og dato for sankning før de puttes i fryseboks.
- Posene skal oppbevares i fryseboks inntil videre forsendelse.



Ved spørsmål kontakt:

Martin Sørensen, tlf: 90107879, e-post: martin.sorensen@unn.no

Randi Kristine Falnes Olsen, tlf: 99023607, e-post: Randi.Kristine.Falnes.Olsen@unn.no

Vedlegg 3, MeDALL spørreskjema

Tromsø Bjørke Rust Allergi studie TRO-BRA

Spørreskjema

Astma og pustebesvær

- 1) Har du - de siste 12 mnd – hatt pipende eller hvesende pust?
Hvis nei: gå til spørsmål 5
Hvis ja:
- 2) Hvor mange ganger har du hatt disse plagene de siste 12 mnd?
 - 1-3
 - 4-12
 - Mer enn 12
- 3) Har du – de siste 12 mnd – hatt vanskelig for å få sove, eller våknet pga pipende eller hvesende pust?
 - Nei
 - Mindre enn en gang i uken
 - 1 eller flere ganger i uken
- 4) Har du – de siste 12 mnd – vært borte fra skole/arbeid pga. pipende eller hvesende pust?
 - Nei
 - Ja
- 5) Har du – de siste 12 mnd – hatt pustebesvær (hatt tungt for å puste, kjent deg tett i brystet, hatt pipende eller hvesende pust)
 - Nei
 - Ja
- 6) Har du – de siste 12 mnd – hatt pipende eller hvesende pust, tungt for å puste, eller besværlig hoste, i forbindelse med noen av nedenstående?
 - Nei, jeg har ikke hatt besvær ved noen av disse
 - Kald luft eller tåke
 - Pelsdyr
 - Bjørkepollen
 - Gresspollen
 - Burotpollen
 - Luftforurensninger, tobakksrøyk, sterke dufter, matos
 - I perioden 1.august – 1.november
- 7) Har du – de siste 12 mnd. - hatt pipende eller hvesende pust, tungt for å puste, eller besværlig hoste i forbindelse med anstrengelse?
 - Nei
 - Ja
- 8) Har du – de siste 12 mnd – brukt noen medisiner for astma eller pustebesvær?
 - Nei, gå til spørsmål 14
 - Ja
- 9) Hvilke medisiner for astma eller pustebesvær har du brukt de siste 12 mnd?

- Luftveisåpnende medisin: Bricanyl, ventoline, Airomir eller Buventol,
- Pulmicort, Flutide, Becotide, Giona, Beklomet, AeroBec, Budesonid, Alvesco, Flutikason eller Asmanex,
- Symbicort, Seretide, Oxis, Serevent, Onbrez eller Stiverdi
- Seretide, Symbicort, Flutiform, Inuxair, Serkep, Relvar, DuoResp, Airflusal, Bufomix eller Salmex
- Atrovent, Ipraxa, Spiriva, Eklira, Seebri, Incruse, Duaklir, ultibro eller Anora
- Trimbow eller Trelegy
- Singulair eller Montelukast tabletter

10) Dersom du bruker luftrørsutvidende medisin (Bricanyl, Ventoline, Airomir eller buventol) Hvor ofte bruker du dem i løpet av en vanlig uke?

- Mindre enn 2 ganger pr uke
- 2 ganger eller mer pr uke

11) Har du – de siste 12 mnd – tatt kortison-tabletter mot astma eller pustebesvær?

- Nei
- Ja

12) Har du – de siste 12 mnd – hatt tørrhoste om natten uten samtidig å være forkjølet?

- Nei
- Ja

13) Har du vært plaget av hoste mesteparten av tiden, i minst 3 mnd pr år?

- Nei
- Ja. > Hvor mange år?

14) Har du vært plaget av slim fra brystet mesteparten av tiden, i minst 3 mnd. pr år?

- Nei
- Ja. > Hvor mange år?

15) Om du har pustebesvær eller astma, har det

- Hindret deg i skolearbeid/arbeid?
- Hindret deg i fritidsaktiviteter?

Hudplager og Eksem

16) Har du – de siste 12 mnd – hatt plager med tørr hud?

-Nei -> gå til spørsmål 18

-Ja

17) Har du –de siste 12 mnd –smurt deg med mykgjørende krem/lotion på grunn av tørr hud?

-Nei

-Ja, mindre enn 1 mnd

-Ja, 1-6 mnd

-Ja, mer enn 6 mnd

18) Har du – de siste 12 mnd – hatt kløende utslett?

-Nei > gå til spørsmål 23

-Ja

19) Hvor lenge pleier det kløende utslettet å vare?

-Mindre enn 1 uke

-1-2 uker

-Mer enn 2 uker

20) I hvilken periode i løpet av året har du hatt kløende utslett de siste 12 mnd? (Flere alternativ kan avkrysses)

- Januar

- Juli

- Februar

- August

- Mars

- September

- April

- Oktober

- Mai

- November

- Juni

- Desember

21) Har det kløende utslette forsvunnet helt ved noe tidspunkt de siste 12 mnd?

- Nei

- Ja

22) Har du – de siste 12 mnd – hatt vanskelig for å få sove, eller våknet pga kløende utslett?

-Nei

-Mindre enn 1 gang pr uke

-1 eller flere ganger pr uke

23) Har du – de siste 12 mnd – hatt eksem?

- Nei > gå til spørsmål 27

- Ja

24) Hvor lenge har du tilsammen hatt eksem de siste 12 mnd?

- Mindre enn 1 mnd

- 1 -3 mnd

- 3 -6 mnd

- Mer enn 6 mnd

25) Har du smurt deg med kortison pga eksem de siste 12 mnd?

- Nei

- Ja, mindre enn 1 mnd
- Ja, 1-6 mnd
- Ja, mer enn 6 mnd

26) Dersom du har hudbesvær eller eksem, har det

- Hindret deg i skolearbeid/arbeid?
- Hindret deg i fritidsaktiviteter?

Nese- eller øyeplager

27) Har du hatt nysing, kløende nese, rennende nese eller tett nese i mer enn 4 dager uten at du samtidig har vært forkjølet de siste 12 mnd?

- Nei, gå til spørsmål
- Ja

28) Hvor lenge har du hatt disse plagene uten å samtidig være forkjølet de siste 12 mnd?

- Mindre enn 1 mnd
- 1-3 mnd
- 3-6 mnd
- Mer enn 6 mnd

29) Har disse neseplagene – de siste 12 mnd – forekommet samtidig med kløende, rennende øyne?

- Nei
- Ja

30) I løpet av hvilken periode har du hatt plager med nysing, kløende nese, rennende nese eller tett nese de siste 12 mnd? (Flere alternativ kan avkrysses)

- | | |
|-----------|-------------|
| - Januar | - Juli |
| - Februar | - August |
| - Mars | - September |
| - April | - Oktober |
| - Mai | - November |
| - Juni | - Desember |

31) Har du hatt nese- eller øyeplager, uten å være forkjølet, ved kontakt med noe av nedenstående de siste 12 mnd?

- Nei, har ikke hatt besvær av noen av disse
- Pelsdyr
- Bjørkepollen
- Gresspollen
- Burotpollen
- Husstøvmidd
- Muggsopp
- I perioden 1.august-1.november
- Skogstur i perioden 1. august – 1.november
- Annet

- 32) Har du hatt vanskelig for å sove pga neseplager de siste 12 mnd?
- Nei
 - Ja
- 33) Har du – de siste 12 mnd – tatt noen medisiner for allergisnue/høysnue?
- Nei, gå til spørsmål 35
 - Ja
- 34) Hvilke medisiner for allergisnue/høysnue har du brukt de siste 12 mnd?
- Øyedråper: Livostin, Zaditen, Opatanol, Emadine, Spersallerg, Lomudal eller Lecrolyn
 - Nesespray: Rhinox, Otrivin, Dexyl, Zymelin, Otrivin comp eller Zycomb
 - Antihistamin nesespray: Livostin
 - Kortison nesespray: Avamys, Nasonex, Flutide nasal, Budesonid, Rhinocort, Flutikason, Mometasone eller Nasacort
 - Kortison + Antihistamin nesespray: Dymista
 - Antihistamin tabletter: Zyrtec, Cetirizin, Aeries, Telfast, Xysal, Loratadin, Clarityn, Ebastin eller Kestine
 - Kortison tabletter: Prednisolon eller Betapred
 - Kortison sprøyte(r)
- 35) Har du – de siste 12 mnd – vært tett i nesen?
- Nei
 - Mindre enn 10 dager
 - 10 dager – 12 uker
 - 12 uker eller mer
- 36) Har du – de siste 12 mnd – hatt slim bak i halsen?
- Nei
 - Mindre enn 10 dager
 - 10 dager – 12 uker
 - 12 uker eller mer
- 37) Har du – de siste 12 mnd – hatt nedsatt luktesans?
- Nei
 - Mindre enn 10 dager
 - 10 dager – 12 uker
 - 12 uker eller mer
- 38) Har du – de siste 12 mnd – opplevd smerter eller trykk ved eller omkring pannen, nesen eller øynene?
- Nei
 - Mindre enn 10 dager
 - 10 dager – 12 uker
 - Mer enn 12 uker
- 39) Dersom du har nese- eller øyeplager, har det
- Hindret deg i skolearbeid/arbeid?
 - Hindret deg i fritidsaktiviteter?

Familie og egne legediagnostiserte atopiske sykdommer

40) Er det noen i din familie (foreldre, søsken, barn eller barnebarn) som har eller har hatt:

- Nei, ingen av dem
- Astma
- Eksem
- Høysnue/luftveisallergi
- Matvareallergi

41) Har du noen gang fått diagnostisert noen av disse sykdommene hos lege?

- Nei, ingen av dem
- Astma
- Eksem
- Høysnue/luftveisallergi
- Matvareallergi

42) Hadde du noen av disse sykdommene som barn/ungdom?

- Nei, ingen av dem
- Astma
- Eksem
- Høysnue/luftveisallergi
- Matvareallergi

