

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Emne: Erhvervsbetinget og erhvervsforværret astma	Dato: 4.2.2009 Dato for revision: 4.2.2011	Retningslinje nummer: Sider: 5
Udarbejdet af: Charlotte Suppli Ulrik, David Sherson, Jesper Rømhild Davidsen, Vivi Schlünssen		

1.1. DEFINITION OG FOREKOMST

Astma relateret til erhverv omfatter både *erhvervsbetinget (EB)* og *erhvervsforværret (EF)* astma.

Ifølge en dansk konsensusrapport fra 1996 defineres EB astma som astma direkte forårsaget af allergener eller andre sensibiliserende stoffer, som patienten er udsat for på arbejdspladsen.

Diagnosen forudsætter en specifik reaktion over for en eller flere komponenter i arbejdsmiljøet. Ca. 10-30% af astma blandt voksne er relateret til arbejdspladsen.

Incidensen af ny sensibilisering for erhvervsallergener er estimeret til 7,9, 4,2 og 2,5 pr. 100 person-år for lærlinge fra henholdsvis dyrelaboratorier, bagerier og tandlægeklinikker.

Hyppigheden af EB og EF astma varierer betydeligt fra branche til branche. Tabel 1 viser danske brancher med høj incidens af anmeldte allergiske luftvejslidelser.

EF astma defineres som forværring i en allerede bestående astma som følge af erhvervs-eksposition. EF astma kan være et væsentligt klinisk problem, ikke mindst blandt yngre erhvervsaktive. Tidligere eller aktuel astma udelukker ikke, at patienten kan udvikle erhvervsbetinget astma.

1.2. ÆTIOLOGI

Sædvanligvis inddeles EB astma i tilstande opstået med eller uden latenstid fra eksponeringsstart til sygdomsdebut. EB astma som følge af immunologiske mekanismer (sensibilisering) er alle med latenstid.

IgE medieret EB astma findes hyppigst efter udsættelse for højmolekylære stoffer (>1 kDa). En mindre del opstår efter udsættelse for lavmolekylære stoffer (<1 kDa) med haptenvirkning. Lavmolekylære stoffer forårsager dog først og fremmest et immunologisk respons via andre receptorer end IgE. En lang række forbindelser fra bakterier, svampe og endotoksin til isocyanater samt metaller kan via membranbundne receptorer aktivere inflammatoriske reaktioner. For mange mikrobiologiske agentia er receptorerne på celleoverfladen *toll like* receptorer. For andre lavmolekylære forbindelser er receptorerne ikke kendte.

Astma uden latenstid er en irritant-udløst astmalignende tilstand. Den klassiske form er reactive airways dysfunktion syndrome (RADS), som ses efter en enkelt udsættelse for høj koncentration af et luftvejsirriterende stof, se senere. Det diskuteres om gentagen udsættelse for lave koncentrationer af irritanter kan udløse en lignende klinisk tilstand.

Der er aktuelt påvist mere end 250 stoffer som kan give EB astma, se f.eks. www.astmanet.com. I

tabel 2 gives eksempler på stoffer, der kan udløse astma med latenstid. I det følgende ses en kort beskrivelse af væsentlige grupper af stoffer, som kan give EB astma.

1.2.1. Højmolekylære stoffer

Job og arbejdsopgaver som involverer kontakt med *Dyrerelaterede allergener* udgør en risiko for udvikling af sensibilisering og EB astma. Astma blandt personer, der arbejder med laboratoriedyr er velundersøgt. De vigtigste allergener findes i muse- og rotteurin. Der er også velkarakteriserede allergener fra marsvin i både i urin og i pels samt, fra kanin i urin, pels, skæl og sput.

Arbejde med *fisk og skaldyr* kan forårsage EB astma, både på fiskefabrikker og i restauranter. EB astma er beskrevet i forbindelse med edderkoppekrapper, (*Chinocetes opilis*), hummer, rejer og muslinger.

Mange forskellige slags *planteallergener* kan forårsage EB astma. EB astma hos bagere er velbeskrevet og skyldes hyppigst allergener i hvede, rug, soya og byg. Plantefrø fra psyllium (*ispaghula*) planten anvendes som afføringsmiddel og kan forårsage astma både hos sundhedspersonale og hos arbejdere, der fremstiller afføringsmiddel. Mere sjældne årsager til EB astma inkluderer kaffebønner, testøv og hvidløg.

Arbejde med blomster, enten i butikker eller drivhuse, er en risikofaktor for EB astma. Blandt andre kan følgende være årsag: Brudeslør (*Gypsophila paniculata*), fresia (*Freesia hybrida*), paprika (*Fructus capsici*), hyacint (*Hyacinthus orientalis*), påskeliljer (*Narcissus pseudonarcissus*), studebirk, nellike (*Dianthus caryophyllus*) og krysantemum.

Latex inkluderer både syntetiske og naturlige gummiprodukter. NRL (natural latex latex) produceres fra det tropiske gummitræ, *Hevea brasiliensis*. Mindst 16 allergener fra NRL er identificeret. I 80'erne var latex en hovedårsag til EB astma blandt sundhedspersonale. Anvendelse af puder fri latex handsker og andre slags handsker har reduceret sensibilisering og EB astma forekomsten betydeligt.

Enzymer kan komme fra både planter og mikroorganismer og anvendes en række steder, bl.a. i bagerier (amylaser), i vaskepulver og sæber. Tidligere er der beskrevet høje forekomster af sensibilisering og EB astma på bl.a. enzymproducerende fabrikker, men efter man begyndte at indkapsle enzymerne er forekomsten faldet betydeligt. Papain findes bl.a. i kosmetik, fødevarer og farmaceutiske

produkter. Pepsin bruges som et tilsætningsstof i spiritus, ost og kornprodukter.

Blandt de mere sjældne årsager til EB astma findes fremstilling af *antibiotika* (f.eks. -lactam antibiotika) og *svampesporer* blandt landmænd og bagere (aspergillus og alternaria).

1.2.2. Lavmolekylære stoffer

Udsættelse for *Isocyanater* er en klassisk årsag til EB astma og har bred anvendelse i industrien, f.eks. i maling, lim og opskummede plastprodukter. Der er 3 hovedtyper: Toluen diisocyanat (TDI), methylen diphenyl diisocyanat (MDI) og hexamethylen diisocyanat (HDI). Ved et fåtal af patienterne findes IgE antistoffer for TDI, MDI eller HDI, men mekanismen er overvejende ikke IgE medieret. Udsættelse for en enkelt høj koncentration af isocyanat kan give RADS.

Flere *højreaktive kemiske forbindelser* kan forårsage EB astma med latenstid. Typiske eksempler er anhydrider, aminer og acrylater. Syreanhydrider indgår i fremstilling af alkyd og epoxy resiner og er kraftig irriterende.

Der findes ca. 40 forskellige aliphatiske, heterocykliske og aromatiske aminer som kan give EB astma. De anvendes i mange fremstillingsindustrier. Typiske eksemplarer er ethylenediamin (gummi, kosmetik), monoetholamin (kosmetik), piperazine (ormemedicin) og benzylnonium klorid (rengørings- og desinfektionsmiddel).

Kloramin T, som har en IgE medieret mekanisme, indgår i fødevarer- og medicinvarerindustri. EB astma er bl.a. beskrevet blandt livreddere udsat for kloraminer.

Acrylater (methylmethacrylat, cyanoacrylater) anvendes i lim, tandfyldninger og kunstige negle. Reaktive farvestoffer (f.eks. diazonium salte) anvendes i tekstilindustrien. Hårblegemidler (persulfater) er vidt udbredt i frisørsaloner.

Aldehyder er irriterende, men kan også forårsage EB astma med latenstid. Formaldehyd har mange anvendelser indenfor sundheds-, møbel- og tekstilbrancher. Glutaraldehyd og Chlorhexadin er desinfektionsmidler anvendt på sygehuse.

Kolofonium anvendes som flusmiddel i forbindelse med lodning og har bred anvendelse i elektronikindustrien.

Træstøv kan forårsage EB astma hos især møbelindustriarbejdere og savværksarbejdere. Kæmpetuja (*Thuja plicata*) er den bedst undersøgte. Mellem 3 og 14 % af savværksarbejdere der arbejder med kæmpetuja udvikler EB astma. EB astma er også identificeret i forbindelse med en række andre træsorter, bl.a. fyrretræ, bøg, afrikansk ahorn (*Triplochiton scleroxylon*), iroko, mahogni, teak og ask.

En række *metaller* kan forårsage EB astma. Platin er det klassiske eksempel. Udsættelse for platin-salte forgår i virksomheder som raffinerer platin eller fremstiller/nedbryder katalysatorer. Modsat de fleste lavmolekylære stoffer er astma forårsaget af platin-salte overvejende IgE medieret, og priktest

eller specifik IgE kan bruges i udredningen. Nikkel- og kromsalte (f.eks. i elektronikindustri og svejsning) og koboltstøv (hårdmetal industri) kan forårsage EB astma. Potroom-arbejdere i fabrikker, der smelter og bearbejder aluminium, kan også udvikle EB astma.

1.2.3. EB astma uden latenstid

Kraftig og kortvarig udsættelse for *irriterende* i ulykkeslignende situationer kan forårsage astma uden latenstid. Sennepsgas i 1. verdenskrig og isocyanatudslippet i Bhopal, Indien 1984 er historiske eksempler. Begrebet blev defineret som RADS (reactive airways dysfunction syndrome) af Stuart Brooks i 1985. Udslip af ammoniak, klor og blegemiddel er typiske eksemplarer. Kraftig udsættelse for røg fra brand (brandmænd) og støv (World Trade Center) kan også forårsage astma uden latenstid.

1.2.4. EF astma

Mange former for arbejdsrelaterede udsættelser kan forværre eksisterende astma. Lav til moderat udsættelser for røg, støv og dampe er almindelige årsager. Fysiske faktorer kan også være udløsende, f.eks. anstrengelse, luftfugtighed (ekstremt høj eller lav) og kold luft. Arbejdsrelaterede luftvejsinfektioner blandt sundhedspersonale, lærere og pædagoger er et andet eksempel. Sensibiliserede rengøringsassistenter, social- og sundhedshjælper og kontorphersonaler kan være udsat for husstøvmider. Daginstitutionsbørn og skoleelever kan medbringe hunde, katte eller heste allergener. Pollen kan forværre astma hos personer som arbejder udendørs (f.eks. skovarbejdere, gartnere eller green keepers).

1.3. RISIKOFAKTORER

Atopi er en veldokumenteret risikofaktor for udvikling af EB astma forårsaget af højmolekylære stoffer, men ikke for lavmolekylære stoffer.

Ryging er muligvis en risikofaktor for udvikling af EB forårsaget af lavmolekylære stoffer, specielt isocyanater og platin-salte.

1.4. UDREDNING

Symptomer tydende på astma er en vigtig del af diagnostikken, men symptomerne bør altid understøttes af parakliniske undersøgelser, inkl. spirometri. Diagnosen kan understøttes af positivt udfald af en eller flere af følgende undersøgelser: reversibilitetstest med bronkodilatator og/eller kortikosteroid, døgnvariation i peak-flow, bronkial provokation med f.eks. anstrengelse eller mannitol, og måling af NO i ekspirationsluften. Desuden undersøges for sensibilisering over for almindelige forekommende inhalationsallergener. Ofte stilles diagnosen astma ud fra en samlet vurdering af det kliniske billede og udfaldet af forskellige test, og diagnostikken af astma i relation til erhvervs eksposition adskiller sig således ikke fra anden astma-diagnostik.

Sammenhængen mellem sygdom og erhverv udredes ved anamnese og undersøgelser:

Ved **Anamnesen** fås oplysninger om:

- Erhverv
- Mulige eksponeringer
- Arbejdsrelation (tidspunkt for debut af symptomer, færre/ingen symptomer i frieperioder).

Ved mistanke om EB eller EF Astma kan foretages følgende **supplerende undersøgelser** for at afdekke en evt. arbejdsrelation:

Peakflow monitorering: Foregår oftest via en arbejdsmedicinsk klinik. Der gennemføres typisk 3-5 ugers PEF monitorering på faste tidspunkter mindst 4 gange/dagen i personens vågne timer - både i fri- og arbejdsuger. Patienten gennemfører hver gang 3 forsøg og skriver de 2 bedste forsøg ned. Brugen af anfaldsmedicin registreres samtidigt. Der findes tilgængelige registreringssystemer på nettet, f.eks. www.occupationalasthma.com/oasys og www.web-pef.com.

Måling af *uspecifik bronkial hyperreaktivitet* i arbejds- og arbejdsfri perioder for at påvise en evt. ændring.

Priktest, specifik IgE eller Histamin release test over for mistænkte stoffer i arbejdsmiljøet. Der kan rekvireres en række erhvervsallergener fra Phadia (<http://www.immunocapinvitrosight.com>). Ved høj-molekylære stoffer kan det af og til være hensigtsmæssigt at prikteste med materiale fra arbejdspladsen, ligesom der kan sendes materiale fra arbejdspladsen til Reference Laboratoriet (www.reflab.dk) med henblik på histamin release test.

Hvis den kausale sammenhæng er usikker, kan der suppleres med *specifik bronkial provokation* overfor mistænkte stoffer. Specifikke provokationer bør altid foregå på centraliserede enheder, hvor der er ekspertise i arbejdsmedicin, lungemedicin og eksponeringsteknik.

Ved mistanke om erhvervsbetinget luftvejslidelse skal der foretages anmeldelse til Arbejdstilsynet og Arbejdsskadestyrelsen (www.ask.dk). Hvis patienten henvises til en arbejdsmedicinsk klinik, vil anmeldelse typisk ske dér.

1.5. BEHANDLING

Det overordnede behandlingsmål er opnåelse af fuld astmakontrol defineret ved symptomfravær, ingen fysisk aktivitetsbegrænsning, normal lungefunktion, ingen eksacerbationer og intet/minimalt forbrug af anfaldsmedicin. Dette søges opnået via non-farmakologisk samt evt. farmakologisk behandling.

Non-farmakologisk behandling kan først iværksættes, når de specifikke arbejdsrelaterede faktorer, der forværrer eller forårsager astmaen, er identificerede.

1.5.1. Non-farmakologisk behandling

Non-farmakologisk behandling sigter mod at identificere udløsende årsag(er) til sygdomsudvikling, således at en reduktion eller elimination af den erhvervsrelaterede eksposition kan iværksættes.

Når sammenhængen mellem erhverv og sygdom er verificeret, er de arbejdsmedicinske opgaver:

1.5.1.1. At reducere eller eliminere eksponeringen:

Dette opnås ved arbejds-hygieniske foranstaltninger på patientens arbejdsplads. Da sandsynligheden for opnåelse af symptombedring eller symptomophør er vist at være større hos patienter med kort symptomvarighed før fjernelse fra det skadelige stof anbefales fjernelse fra eksponering. Optimalt tilrådes permanent fjernelse, men i håb om at bevare patienten i samme erhverv/arbejdsfunktion, kan man initialt forsøge at reducere eller eliminere eksponeringen. Dette kan omfatte følgende i prioriteret rækkefølge:

- Substitution af sygdomsfremkaldende stof
- Minimering af luftbåren eksponering, for eksempel ved indkapsling af den relevante eksponering eller øget ventilation
- Ændring i arbejdsrutiner med sygdomsfremkaldende stof
- Jobrotation
- Brug af åndedrætsværn

1.5.1.2. Erhvervsvejledning:

Er ovenstående ikke muligt på eksisterende arbejdsplads eller forværres/persisterer patientens astmasymptomer trods forsøg på relevant og tilstrækkelig arbejds-hygienisk intervention, kan omskoling til job på eksisterende arbejdsplads, jobskifte til andet erhverv eller revalidering være nødvendig. Man skal være opmærksom på at medicinsk behandling kan dæmpe symptomerne på EB og EF astma, hvorfor vurderingen optimalt foregår, når patienten er uden forebyggende medicinsk behandling.

Non-farmakologisk behandling er af stor vigtighed, da vedvarende eksponering kan inducere tiltagende bronkial inflammation, som på sigt kan medføre luftvejsremodellering med fald i FEV1 og yderligere sygdomsforværring.

1.5.2. Farmakologisk behandling

Hvis muligt, skal patienten ikke påbegynde forebyggende farmakologisk behandling før den arbejdsmedicinske udredning er tilendebragt, da dette kan sløre årsagssammenhængen. I de letteste tilfælde, hvor anfaldsbehandling med hurtigtvirkende β_2 -agonist er tilstrækkelig, kan brugen af anfaldsmedicin bruges til at monitorere evt. yderligere behandlingsbehov i og udenfor arbejde.

Kan der ikke opnås fuld astmakontrol alene ved non-farmakologisk behandling suppleres denne med farmakologisk behandling. Såfremt patienten har svære astmasymptomer ved den arbejdsmedicinske udredning må såvel non-farmakologisk og farmakologisk behandling iværksættes samtidig. Den farmakologiske behandling af erhvervsrelateret astma er identisk med behandlingen af ikke-erhvervsrelateret astma, dvs. i overensstemmelse med de internationale guidelines (GINA, BTS, NHLBI,NAEEP). Det initiale farmakologiske behandlingsniveau vælges ude fra den sværhedsgrad af astma, der er påvist ved den initiale udredning. Vedrørende specifik farmakologisk behandling henvises til DLS' retningslinje herom: +Astma: behandling+.

1.6. SAMARBEJDE MED ARBEJDSMEDICINSK AFDELING

Ved mistanke om erhvervsbetinget allergisk lidelse bør patienten som hovedregel henvises til en arbejdsmedicinsk klinik med henblik på erhvervsanamnese, udvidet peakflow monitorering, kontakt til patientens arbejdsplads og erhvervsvejledning.

Det er centralt at igangsætte PEF monitorering hurtigst muligt, mens patienten fortsat er eksponeret, da det kan vise sig umuligt at påvise en eksisterende sammenhæng på et tidspunkt, hvor ekspositionen, oftest pga. jobskifte, er ophørt. For yderligere oplysninger om arbejdsmedicinsk diagnostisering af EB og EF astma, se den arbejdsmedicinske online instruks (www.armoni.dk).

1.7. EFTERBEHANDLING OG KONTROL

Retningslinjer for efterbehandling og kontrol følger som udgangspunkt retningslinjer gældende for ikke-erhvervsrelateret astma, dvs. hvor kontrolhyppigheden planlægges ud fra behandlingsrespons og sværhedsgraden af symptomerne (f.eks. hver 3.-6. måned). Se DLS' retningslinje: +Astma: behandling+.

I nogle situationer kan det være relevant med hyppigere kontroller for at vurdere effekten af eksponeringstiltag (non-farmakologisk behandling). Dette vil typisk foregå i samarbejde med en arbejdsmedicinsk afdeling, hvor et besøg på arbejdspladsen kan være nødvendigt.

Ved fortsatte symptomer kan farmakologisk behandling initieres, og er denne allerede iværksat, benyttes yderligere trinvis farmakologisk behandling indtil tilfredsstillende astmakontrol er opnået. Da en erhvervsrelateret astma kan persistere mindst to år efter, at patienten har reduceret eller undgået eksponering anbefales som minimum kontrol af behandling og symptomer i løbet af hele denne periode.

1.8. REFERENCER

1. Anees W, Moore VC, Burge PS. FEV1 decline in occupational asthma. *Thorax* 2006;61:751-5.
2. Basu S, Fenton MJ. Toll-like receptors: function and roles in lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;286:L887-92.
3. Bernstein iL, Chan-Yeung M, Malo J-L, Bernstein DI, eds. *Asthma in the workplace and related conditions*, 3rd edition. New York: Taylor & Francis, 2006
4. Blanc P, Toren K. How Much Asthma Can Be Attributed to Occupational Factors? *Am J Med* 1999;107:580-587.
5. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985;88:376-84.
6. Gautrin D, Ghezzi H, Infante-Rivard C, Malo JL. Incidence and determinants of IgE-mediated sensitization in apprentices. A prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1222-8.
7. Karjalainen A, Kurppa K, Martikainen R et al. Work Is Related to a Substantial portion of Adult-onset Asthma Incidence in the Finnish Population. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:565-8.
8. Malo J-L, Chan-Yeung M. Agents causing occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008 doi:10.1016/j.jaci.2008.09.010
9. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:280-305.
10. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005; 62:290-9.
11. Schlunssen V, Sigsgaard T, Omland Ø. Luftvejsallergi og erhverv. *Ugeskr Læger* 2005;167:637-42
12. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest* 2008;134:1S-41S
13. Taudorf E, Sigsgaard T, Bach B et al. Konsensusrapport. Erhvervsasthma. Retningslinier for diagnostisering. Danmarks Lungeforening. København 1996.

Tabel 1. De 10 danske brancher med den højeste incidens af anmeldte allergiske luftvejslidelser i perioden 1997 - 2002

	Gennemsnitlig antal Anmeldte 1997-2002	Årlige anmeldelser pr 10 ⁵ beskæftigede	Beskæftigede år 2000
Fjerkræslagterier, fiskefabrikker	10,8	98	11.031
Brød, tobak og sukkervarer	25,2	89	28.175
Medicinalvarer	9,5	74	12.892
Personlig pleje	13,2	56	23.487
Kemisk industri	6,5	45	14.320
Tekstil beklædning og læder	5,2	32	16.043
Træ- og møbelindustri	12,0	30	39.835
Gartneri og skovbrug	5,3	25	21.405
Landbrug	19,0	24	78.301
Jern og Metal	11,2	22	49.718

Tabel 2. Eksempler på årsager til erhvervsbetinget astma og rhinitis.

Årsag	Erhverv
Dyre- epitel, urin mv.	Laboranter, dyrlæger, dyrepassere, landmænd
Lagermider, kornstøv	Mølleriarb., bagere
Humle	Bryggeriarb.
Fiskeproteiner (laks, sild, torsk)	Fiskeforædlingsarb.
Muslinger, krabber	Skaldyrsarb.
Enzymer	Laboranter, vaskepulverarb., bagere
Antibiotika	Farmaceuter, sygeplejesker, landmænd
Træstøv	Snedkere, tømrere, møbelarb.
Svampesporer, β -1,3-glucaner	Landmænd, affaldsarb., bryggeriarb., tobaksarb., farmaceuter
Endotoksin	Landmænd, affaldsarbej. bryggeriarb., bomuldsarb.
Isocyanat	Plastarb., automalere, grafiske arb., støberiarb.
Anhydrider	Epoxy-arb.
Acrylater	Plastarb., tandlæger, oto-teknikere
Colofonium	Loddere
Metaller	Metalarb.
Persulfater	Frisører