

ASTMA OG LUFTVEISALLERGI – *Fremtidige yrkesvalg*

SAMMENDRAG:

Yrkesbetinget astma kan enten være immunologisk betinget eller være forårsaket av irritanter i miljøet (ikke-immunologisk). Det er funnet 125 forskjellige yrker og bransjer med økt risiko for eksponering for sensibiliserende stoffer og irritanter. Eksempler på immunologisk betinget astma er bakerastma, allergi mot lateks og allergi mot laboratoriedyr. I en nylig gjennomført undersøkelse fra bakerier i Bergen var ca. 30 % av 208 bakere var sensibilisert mot ett eller flere bakerirelaterte allergener. Atopikere vil ha ca. 3 ganger høyere risiko for å utvikle en immunologisk yrkesbetinget astma. Røyking gir økt risiko for sensibilisering.

Eksempel på yrkesrelatert astma som skyldes eksponering for irritanter, kan være astma hos elektroløsearbeidere i aluminiumsindustrien. Sveisere har trolig spesiell risiko relatert til sveising av rustfritt materiale som nikkel og krom. Økt astmahyp-pighet er også funnet hos frisører og renholdere, men risikoen for astma ved disse yrkene er omdiskutert.

Personer med etablert allergisk sykdom bør unngå yrker med høy sensibiliseringsrisiko, men effektiv forebygging bør først og fremst skje ved at yrkeshygieniske tiltak settes inn mot eksponering for skadelige stoffer på arbeidsplassen – ikke ved at atopikere utelukkes fra et bestemt yrke. Dette krever kunnskap og holdningsendring og bør gjelde for så vel primær, sekundær og tertiær forebygging.

Tor B. Aasen

er spesialist i lungesykdommer og indremedisin. Han er avdelingsleder ved Yrkesmedisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus.

KONTAKTADRESSE:

Tor B. Aasen
Yrkesmedisinsk avdeling
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen
tor.aasen@helse-borgen

AV TOR B. AASEN, *Haukeland universitetssykehus*

Nyere studier taler for at astma er forårsaket av faktorer yrket i 10–15 % av tilfellene der sykdommen debutterer i voksen alder (1,2). Påvirkning i arbeid er av stor betydning for astma og annen luftveisallergi. En rekke stoffer påtreffes bare i yrkessammenheng, og utvikling av overfølsomhet mot disse stoffene vil derfor prinsipielt kunne forebygges. Forebygging omfatter en rekke strategier som krever kunnskap, holdnings- og adferdsendringer.

Evidensbasert medisin har i økende grad fått gjennomslag i klinikken (3), men er i mindre grad realisert i forebyggende medisin (4). Systematiske oversikter basert på meta-analyser av velkontrollerte undersøkelser slik som i Cochrane-databasen, er i liten grad tilgjengelig på det forebyggende området. Dette skyldes bl.a. at det i meget liten utstrekning er tilgjengelig eksperimentelle undersøkelser innen dette feltet, som dessuten har spesielle etiske utfordringer.

Forekomst og betydning av yrkesbetinget rhinokonjunktivitt er om mulig ennå dårligere kartlagt enn astma. Større allergenbærende partikler vil kunne deponeres i nese og konjunktiva uten å nå ned i nedre luftveier. Yrkesbetinget rhinitt er hyppigere enn astma og representerer i seg selv et betydelig problem i tillegg til at tilstanden innebærer økt risiko for astma.

Riktig valg av yrke innebærer en mulighet for å forebygge forverring av allerede oppstått sykdom eller utvikling av ny sykdom hos tidligere friske. Eget valg på grunnlag av kompetent rådgivning er idealt, men i praksis skjer trolig rådgivning tilfeldig og er i liten grad basert på tilgjengelig dokumentasjon. Et større problem er mangel på veletablert kunnskapsgrunnlag i litteraturen samt i praksis manglende systematisk håndtering av

den usikkerhet som foreligger. Problemer ved rasjonelt yrkesvalg har relasjon til så vel primær som sekundær og tertiær forebygging. En rekke instanser forutsettes å samarbeide i denne prosessen, helsepersonell, skole, trygde- og arbeidsmarkedsetat samt statlige tilsynsmyndigheter.

Forutsetningen for kunnskapsbasert forebygging er at man har tilgjengelig kunnskap om årsakssammenhenger samt om effekt av forebyggende tiltak. Etablering av retningslinjer for forebygging krever i tillegg en gjennomgang av prinsipielle etiske spørsmål (4). Først når disse forhold er klarlagt synes det å være et tilstrekkelig grunnlag for rådgivning til enkeltpersoner og myndigheter.

Hva vet man om risiko for allergi og astma i forskjellige yrker?

Det foreligger en rekke forskjellige undersøkelser hvorav de fleste er tverrsnittundersøkelser som har flere innebygde svakheter. Det største problemet er seleksjonsbias («healthy worker effect»). I forskjellig grad omhandler undersøkelsene sykdommens utviklingshistorie med hensyn til sykdom før eksponering, andre risikofaktorer samt dokumentert overfølsomhet mot organiske allergener eller småmolekylære stoffer. Når det gjelder yrkesrelatert astma, skjelnes vanligvis mellom yrkesbetinget astma og astma som *forverres* på grunn av eksponering for irritanter i arbeidsmiljøet (work-aggravated asthma) (tab 1) (5). Ekte yrkesbetinget astma kan enten være immunologisk betinget eller ikke-immunologisk, forårsaket av irritanter (irritantastma) (6). I alt er ca. 250 forskjellige, spesifikke eksponeringer assosiert med astmautvikling i yrket (7). I en nyere godt gjennomført finsk registerundersøkelse fant man økt risiko for yrkesastma i 125 forskjellige yrker (8).



FOTO: PAUL SCHEAMUNDSEN/SANIFOTO

Undersøkelse fra bakerier i Bergen viste at ca. 30% av 208 bakere var sensibilisert mot ett eller flere bakerirelaterte allergener, ca. 30% hadde rhinitt og ca. 20% symptomer fra nedre luftveier.

I Norge skal alle nye, mistenkte tilfeller av arbeidsrelatert sykdom meldes Arbeidstilsynet. Her dominerer meldinger om astma som gjelder ovnshallarbeidere i aluminiumsindustrien, bakere og konditorer, billakkerere, sveisere, platearbeidere, laboranter og frisører (9). Arbeidstilsynets statistikk har betydelige mangler. Åpenbart foreligger en underrapportering.

Tabell 1. Inndeling av yrkesrelatert astma

1. Astma som *forverres* av faktorer i yrket (work-aggravated asthma)
2. Yrkesbetinget astma
 - 2.1 Immunologisk astma
 - IgE-mediert
 - IgE-uavhengig
 - 2.2 Non-immunologisk astma
 - RADS
 - «Lavdose» irritantastma

Etter (5) og (6)

Risikofaktorer

I litteraturen foreligger enkeltundersøkelser som omhandler risiko for sensibilisering og utvikling av klinisk øvre luftveisallergi eller astma. Kjente determinanter for utvikling av disse tilstandene er eksponeringsnivå av mistenkt agens samt modifierende faktorer som røyking. Arvelige faktorer spesielt atopi, er aktuelle risikofaktorer. Det har tidligere vært liten mulighet til å måle spesifikk eksponering for allergener og også andre relevante astmafremkallende substanser. Dette har bedret seg de senere år, noe som gir mulighet for vurdering av dose-respons-forhold og dermed risiko for eksponerte arbeidstakere (10). Atopi defineres noe forskjellig i de foreliggende undersøkelser. I epidemiologisk litteratur defineres atopi utfra påvisning av positive reaksjoner mot vanlige luftveisallergener. I klinisk sammenheng omfatter også atopibegrepet familiebelastning og egen anamnese med forekomst av tidligere allergisk sykdom. Dette er i overensstem-

melse med nyere definisjon av atopi (11). Ved epidemiologiske undersøkelser finner man hyppig ved atopi en 2 til 3 ganger økt risiko for allergiutvikling mot høymolekylære allergener. Atopikere har imidlertid ikke økt risiko for sensibilisering overfor småmolekylære substanser som for eksempel isocyanater. Kryssallergi overfor bl.a. kiwi, avokado og banan kan være et problem ved lateksallergi. Hvete og gresspollen har felles epitoper, men ved spesielle teknikker kan man klart adskille ekte hveteallergikere fra gresspollenallergikere hvor det bare foreligger kryssreaksjon. Det er ikke sikre holdepunkter for at positiv prikktest mot gress spesifikt innebærer økt risiko for sensibilisering overfor mel utover å være en markør for atopi (12). Total-IgE og sensibilisering mot katt eller hund synes å gi økt risiko for rotteallergi (13).

Røyking virker i mange undersøkelser synergistisk med allergeneksponering og gir økt sensibiliseringsrate, mens man



FOTO: HINDO ALUMINIUM AS

De fleste tilfeller av forverring av yrkesrelatert astma skyldes påvirkning av irriteranter. Større oppmerksomhet bør derfor rettes mot mulige og effektive forebyggende tiltak i selve yrket fremfor å la forebygging bli et ansvar for den enkelte alene, mener artikkelforfatteren.

ved småmolekylære stoffer vanligvis ikke finner denne effekten. I aluminiumsindustrien har røykende hallarbeidere klart større risiko enn ikke-røykere for å utvikle astma (14).

Immunologisk astma

Bakerastma ble første gang beskrevet i 1713 og utgjør fortsatt et helseproblem. I en nylig gjennomført undersøkelse fra bakerier i Bergen fant man at ca. 30% av 208 bakere var sensibilisert mot ett eller flere bakerirelaterte allergener, ca. 30% hadde rhinitt og ca. 20% symptomer fra nedre luftveier (15). Allergi mot *lateks* har fått stor oppmerksomhet i løpet av 90-tallet hvor man på enkelte utenlandske sykehus har funnet prevalens på 10%, mens vi blant 4068 ansatte ved Haukeland sykehus bare fant at ca. 1% hadde verifisert lateksallergi (16). Andre aktuelle eksempler er allergi mot laboratoriedyr som har en generelt høy sensibiliseringsrate (30–40%). I disse tilfellene er relativ risiko for atopikere 2 til 3 ganger høyere enn for ikke-atopikere. Røyking virker i flere tilfeller synergistisk i forhold til allergeneksponering.

Småmolekylære, kjemiske substanser kan i enkelte tilfeller virke som haptener som induserer spesifikt IgE. Et eksempel her er platina. *Isocyanater* er en stor stoffgruppe som internasjonalt er en viktig årsak ved yrkesastma. Eksponering foreligger i en rekke sammenhenger slik som metallmaling, skumplast, hårdplast

og tetningsmidler f.eks. i tunneler. Hos en mindre del av pasientene kan påvises spesifikt IgE, mens man ellers mistenker at effekten skjer via sensibiliserte lymfocytter. Innen samme gruppe finnes en rekke andre stoffer; aminer syreanhydrider, akrylater og flussmidler (spesielt kolofonium) som kan forårsake astma.

Betydning av irriteranter

Ikke all astma skjer som følge av spesifikk sensibilisering. Foruten den såkalte RADS (reactive airways disease syndrome) som skyldes en kortvarig intens gasspåvirkning, har man de senere år diskutert muligheten av en såkalt «lavdose irriterastma» som kan skyldes repeterte lavgradige påvirkninger av lokalirriterende stoffer. Et eksempel på dette kan være astma hos elektrolysearbeidere i aluminiumsindustrien. Andre tilfeller er dårligere karakterisert, men kan også mistenkes hos bakere med kjent og betydelig støvpåvirkning som ikke har påvist allergi (17).

Irritanter er også aktuelle i sammenheng med forverring av astma som oppstår før aktuell eksponering («work-aggravated asthma»). Dette er et hyppig problem og forekomst av irriteranter må tas i betraktning i forbindelse med primært yrkesvalg, men også ved yrkesrettet attføring. Ikke sjelden opplever man at astmatikere forsøkes attført til yrker som medfører til dels betydelig irriteranteksponering.

Yrker hvor risiko for astma-utvikling er omdiskutert

En rekke yrker har vært antatt å medføre økt astmarisiko, men i flere undersøkelser har dette vært vanskelig å dokumentere. Dette kan dels skyldes at undersøkelsene har vært for dårlig designet eller at det ikke foreligger en reell effekt. Lokale variasjoner i eksponering kvalitativt og kvantitativt kan også ha vært avgjørende. Dette gjelder yrkesgrupper som sveisere og frisører. Sveisere har trolig spesiell risiko relatert til sveising av rustfritt materiale (nikkel og krom), men har også økt risiko for eksponering for isocyanater og andre herdere dersom metallmaling ikke slipes bort før varmpåvirkning. Ved en nyere svensk undersøkelse fant man en lett økt astmahyppighet hos frisører. I en større europeisk befolkningsundersøkelse fant en at renholdere har økt forekomst av astma (18), noe som senere er bekreftet i andre undersøkelser. Alle de nevnte yrker innebærer imidlertid eksponering for irriteranter.

Forebygging av astma ved riktig yrkesvalg?

Forebygging innebærer en risikovurdering som forutsetning for korrekt risikohåndtering. Varierende risikooppfatninger skyldes dels forskjellig perspektiv (risikopersepsjon) og dels verdimeessige forskjeller mellom individer og grupper (19). Forsiktighetsprinsippet («føre var») tilsier at tiltak igangsettes selv om man ikke har et eksakt risikoestimat, hvis sterke verdimeessige grunner taler for dette (20). På dette grunnlag vil det være aktuelt å gi råd til pasienter med etablert astma og multiallergi å unngå yrker med eksponering av yrkesallergener slik som i bakerier eller arbeid i dyrestall. I andre tilfeller kan det dreie seg om yrker hvor arbeidsatmosfæren er forurenset av irriteranter som er ugunstig for pasienter med astma. I tilfeller hvor det foreligger en positiv motivasjon for et bestemt yrke, er det nødvendig å skaffe seg en mer grundig oversikt over risikoforholdene.

Yrkesvalg som ledd i primær forebygging ved astma

Primær forebygging har til hensikt å redusere eller eliminere risiko for skadelig påvirkning inntre. Det er da viktig å vite den spesifikke risiko for nyoppstått astma og allergi i forhold til et spesielt arbeid. Det er ønskelig å kjenne forekomst av allergener og irriteranter i ved-

BAKERIER OG MØLLER	Mel (spes. hvete), tilsetningsstoffer (α -amylase), sopp, lagermidd
ANNEN NÆRINGSMIDDELINDUSTRI	Organiske allergener. Finfordelt støv og damp bl.a. fra mel, soya, fisk, skalldyr
HELSEVESEN	Naturgummilateks (hansker), desinfeksjonsmidler (glutaraldehyd)
TANNHELSE	Metakrylater, lateks, kolofonium
LABORATORIER	Forsøksdyr spes. rotter og mus
VERKSTEDSINDUSTRI	Sveising og platearbeid (krom, nikkel, isocyanater), maskinering
OVERFLATEBEHANDLING	Sprøytemalere (herdere spesielt isocyanater og aminer)
FRISØRSALONGER	Blekemidler, permanent (hovedsakelig irritanter)
PLASTINDUSTRI	Skumplastproduksjon (isocyanater), formaldehyd.
TUNNELARBEID	Tetningsmidler (isocyanater), støv og andre irritanter
RENHOLD	En rekke irritanter
ELEKTRONISK INDUSTRI	Kolofonium, akrylater, isocyanater
JORDBRUK	Organiske allergener bl.a. dyr, pollen, sopp, midd og diverse irritanter
ALUMINIUMSINDUSTRI	Fluorforbindelser i elektrolysehaller
ANNEN PROSESSINDUSTRI	Irritanter bl.a. ammoniakk, klor, ozon, nitrose gasser, svovelforbindelser
KONTOR	Fuktskade og eksponering for soppsporer og mykotoksiner
TREVAREINDUSTRI	Støv fra (eksotiske) tresorter (western red cedar), lim, formaldehyd

Tabell 2. Eksempler på yrker og bransjer med økt risiko for eksponering for sensibiliserende stoffer og irritanter

kommende arbeid og dose-respons-forhold med tanke på sykdomsutvikling. Generelt er eksponeringsnivå den viktigste risikofaktor for sensibilisering og utvikling av allergiske symptomer (tab 2). Individuelle forhold påvirker den enkeltes risiko.

Hvilken risiko som er akseptabel, bør i siste instans avgjøres av den enkelte. Undersøkelse før ansettelse gir mulighet til å vurdere individuell risiko som den enkelte selv kan ta stilling til. I en slik situasjon kan det i imidlertid lett oppstå misbruk, slik at atopikere kan oppleve yrkesforbud. Regelverket på dette området er nylig strammet inn i Norge, slik at helseundersøkelse ikke skal danne grunnlag for utvelgelse av arbeidstakere (21). Unntak gjelder spesielle yrkesgrupper bl.a. dykkere og flygere. I tillegg til de juridiske og etiske betenkeligheter ved en slik utvelgelse kommer at påvisning av atopi ikke er en treffsikker metode for å forutsi sensibilisering. Også ikke-atopikere vil bli sensibilisert i yrkessammenheng.

Et talleksempel kan illustrere situasjonen. Dersom man forutsetter 30% ato-

pikere i en populasjon av eksponerte, insidens av sensibilisering hos ikke-atopikere på 10% (for eksempel i en treårsperiode) og en relativ risiko (RR) på 3 hos atopikere, vil bare 1/4 av de sensibiliserte være atopikere (p_c). I en slik situasjon vil ikke mer enn 17% av tilfellene kunne forebygges ved å utelukke atopikere*. Øker RR til 5, vil en bare kunne forebygge ca. 29% på denne måten. Effektiv forebygging kan først og fremst skje ved at yrkeshygieniske tiltak settes inn mot eksponering ved å bytte ut skadelige substanser eller innkapsling av prosesser hvor skadelige stoffer frigjøres. NOAEL (no adverse effect level) er det nivå av skadelig forurensning som ikke gir en påvisbar negativ helseeffekt. Administrative normer utgjør et kompromiss mellom økonomiske, tekniske og helselaterte synspunkter og ligger oftest høyt over NOAEL. Normen for melstøv i bakerier ble f.eks. nylig senket i Norge fra 5 til 3 mg/m³. For å unngå sensibilisering, bør imidlertid trolig normen senkes videre til

* $PAR = \frac{p_c(RR-1)}{RR} (PAR) = \text{population attributable risk} (25)$

0,5 mg/m³ (22). Et slikt tiltak bør klart prioriteres fremfor å utelukke atopikere. Dette avgjøres imidlertid av myndighetene sammen med partene i arbeidslivet. Det skjer da en avveining mellom helsemessige og økonomisk/tekniske faktorer.

Sekundær og tertiær forebygging

Sekundær forebygging gir mulighet for forebygging ved helseovervåking ved påvisning av en tidlig biologisk effekt slik som sensibilisering. Undersøkelser har vist en betydelig økt risiko for sykdomsutvikling hos personer som er sensibilisert for yrkesallergener (f.eks. RR=4 hos bakere) (23). Ved høymolekylære allergener vil, i motsetning til ved lavmolekylære, symptomer på rhinokonjunktivitt hyppig være første symptom. 25–50% av pasienter med laboratoriedyrallergi og rhinokonjunktivitt utvikler astma. Hos bakere er det gjort tilsvarende funn. Helseovervåking gir derfor mulighet for tidlig intervensjon ved at arbeidstakeren fjernes fra eksponering før symptomer utvikles. Et bedre alternativ er imidlertid at allergeneksponeringen reduseres eller elimineres.

Tertiær forebygging innebærer at situasjonen optimaliseres ved allerede utviklede symptomer. Ved tidlig intervensjon kan i enkelte tilfeller symptomene gå helt tilbake hvis eksponering opphører i tidlig fase. Ved fortsatt eksponering ett år eller mer etter symptomdebut, vil imidlertid mer enn halvparten beholde en kronisk astma selv om eksponering opphører. Et viktig budskap er derfor at ved påvist astma som følge av spesifikk sensibilisering, må eksponering opphøre for den det gjelder. Situasjonen vil uansett forverres ved fortsatt eksponering. Ved astma som forverres i arbeidet på grunn av irritanter, vil det være større mulighet for å kunne fortsette i arbeidet med intensiverte vernetiltak.

Betydning av irritanter ved forebygging av astma og annen luftveisallergi

Irritanter forekommer på en rekke arbeidsplasser som gass, aerosol eller finfordelt støv. Disse kan dels påvirke luftveiene via irritantreseptorer og dels via en direkte toksisk effekt. Hos de fleste tilfeller av astma som forverres i arbeidet, vil dette kunne tilskrives irritantpåvirkning. For mange astmatikere må man ta forekomst av irritanter i betraktning ved yrkesvalg. Dette krever ikke bare kunnskap om vedkommende yrke, men også



Yrkesrelatert astma kan oppstå som følge av påvirkning av lokalt irriterende stoffer. Sveisere har trolig spesiell risiko ved sveising av rustfritt materiale som nikkel og krom. Økt risiko kan også oppstå som følge av eksponering for isocyanater og andre herdere.

om hvilke typer industri som kan være aktuelle som arbeidsplass ved ett bestemt yrke. Her kan det være tale om forskjellige prosesser og eksponering fra andre yrkesgrupper. Denne vurderingen er vanskelig og krever til dels inngående yrkeshygienisk detaljkunnskap. Dette gjelder både ved primært yrkesvalg og ved yrkesrettet attføring.

Konklusjon

Yrkesvalg som ledd i forebygging av astma og øvre luftveisallergi kan være vanskelige og setter krav til kunnskaper om eksponering og individuelle predisponerende faktorer. Nøktern rådgivning må støtte seg på en risikovurdering hvor så vel medisinsk dokumentasjon som individuelle preferanser må tas hensyn til. I mange tilfeller er litteraturen sparsom og usikkerheten ved vurderingen stor. Kunnskap om arbeidsmiljø er også meget varierende blant helsepersonell og hos arbeidsmarkedsetaten. Kontakt med nærmeste yrkesmedisinske avdeling kan være en mulighet for råd.

Generelt er det viktig at fokus rettes mot arbeidsmiljøet i stedet for at enkeltpersoner selekteres ut av yrker på grunn av en antatt ugunstig risikoprofil. Som nevnt er denne type seleksjon lite effektiv. Den er også i konflikt med utbredte etiske grunnholdninger og er dessuten uforenlig med nyere norsk regelverk. Dette sammenfaller med nyere prinsipper for forebygging som rettes mot den generelle befolkning og ikke bare mot perso-

ner med individuell høy risiko (24).

Atopi er fortsatt en aktuell risikofaktor. Overfor personer med etablert allergisk sykdom vil en vanligvis fraråde yrker med høy sensibiliseringsrisiko og erfaringsmessig forekomst av irritanter. Det er imidlertid viktig at oppmerksomheten rettes mot arbeidsmiljøet hvor der fortsatt er til stede et stort forebyggbart potensiale og ikke blir et ansvar for den enkelte alene.

Referanser

- Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999; 107(6): 580–7.
- Eagan TM, Gulsvik A, Eide GE, Bakke PS. Occupational airborne exposure and the incidence of respiratory symptoms and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(7): 933–8.
- Ellis J, Mulligan I, Rowe J, Sackett DL. Inpatient general medicine is evidence based. A-Team, Nuffield Department of Clinical Medicine. *Lancet* 1995; 346(8972): 407–10.
- Vineis P. Evidence-based primary prevention? *Scand J Work Environ Health* 2000; 26(5): 443–8.
- Chan-Yeung M. Assessment of asthma in the workplace. ACCP consensus statement. American College of Chest Physicians. *Chest* 1995; 108(4): 1084–1117.
- Bernstein IL, Bernstein D.I, Chan-Yeung M., Malo JL. Definition and classification of asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M., Malo JL, Bernstein D.I., editors. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker, 1999.
- van Kampen V, Merget R, Baur X. Occupational airway sensitizers: an overview on the respective literature. *Am J Ind Med* 2000; 38(2): 164–218.
- Karjalainen A, Kurppa K, Martikainen R, Karjalainen J, Klaukka T. Exploration of asthma risk by occupation--extended analysis of an incidence study of the Finnish population. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28(1): 49–57.
- Slåstad S, Leira H, Bratt U. Forekomst av

arbeidsrelatert astma i Norge: En oversikt basert på meldinger til Arbeidstilsynet 1995–99. 4, 2003. 2003. Trondheim, Arbeidsmedisinsk avdeling, St Olavs Hospital HF. 2003.

- Heederik D, Doekes G, Nieuwenhuijsen MJ. Exposure assessment of high molecular weight sensitizers: contribution to occupational epidemiology and disease prevention. *Occup Environ Med* 1999; 56(11): 735–41.
- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haatela T et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56(9): 813–24.
- Sander I, Raulf-Heimsoth M, Duser M, Flagge A, Czuppon AB, Baur X. Differentiation between cosensitization and cross-reactivity in wheat flour and grass pollen-sensitized subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 112(4): 378–85.
- Hollander A, Heederik D, Doekes G. Respiratory allergy to rats: exposure-response relationships in laboratory animal workers. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(2): 562–67.
- Kongerud J, Samuelsen SO. A longitudinal study of respiratory symptoms in aluminum potroom workers. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(1): 10–16.
- Storaas T, Årdal L, Do T, Florvaag E, Steinsvåg S, Greiff L et al. Påvisning og forebygging av luftveisallergi hos bakere. 2002. Bergen, Haukeland sykehus.
- Aasen TB, Florvaag E, Irgens A, Elsayed S, Holter G. Lung function, bronchial responsiveness and respiratory disability in patients sensitized to latex in a large university hospital. The Bergen latex study. *Am J Respir Crit Care Med* 167 [7], A718. 2003.
- Cullinan P, Cook A, Nieuwenhuijsen MJ, Sandiford C, Tee RD, Venables KM et al. Allergen and dust exposure as determinants of work-related symptoms and sensitization in a cohort of flour-exposed workers; a case-control analysis. *Ann Occup Hyg* 2001; 45(2): 97–103.
- Kogevinas M, Anto JM, Sunyer J, Tobias A, Kromhout H, Burney P. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: a population-based study. European Community Respiratory Health Survey Study Group. *Lancet* 1999; 353(9166): 1750–54.
- Slovic P. The risk game. *J Hazard Mater* 2001; 86(1–3): 17–24.
- Kriebel D, Tickner J, Epstein P, Lemons J, Levins R, Loechler EL et al. The precautionary principle in environmental science. *Environ Health Perspect* 2001; 109(9): 871–6.
- Direktoratet for arbeidstilsynet. Kommentarer til forskrift for verne- og helsepersonale. 2002. Revidert 2002.
- Houba R, Heederik D, Doekes G. Wheat sensitization and work-related symptoms in the baking industry are preventable. An epidemiologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5 Pt 1): 1499–1503.
- De Zotti R, Bovenzi M. Prospective study of work related respiratory symptoms in trainee bakers. *Occup Environ Med* 2000; 57(1): 58–61.
- Rose G. The strategy of preventive medicine. Oxford: Oxford University Press, 1997.
- Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(5): 787–97.