

Utredning av yrkesastma på ulike nivåer i helsevesenet

SAMMENDRAG:

En god anamnese sammenholdt med kartlegging av eksponering på arbeidsplassen er grunnleggende forutsetninger for å stille diagnosen yrkesastma.

Den viktigste objektive metoden for å sannsynliggjøre diagnosen yrkesastma er PEF-målinger. Allmenlege og bedriftslege vil ofte kunne ivareta denne utredningen. Ved behov for mer avanserte metoder, vil det være nødvendig å henvise til spesialisthelsetjenesten innen lungemedisin, eventuelt også arbeidsmedisin. Lungemedisinske avdelinger eller privatpraktiserende lungeleger vil kunne tilby supplerende diagnostiske metoder så som immunologisk testing, serologiske tester og uspesifikk bronkial provokasjonstest for å kartlegge luftveienes grad av reaktivitet/hyperreaktivitet. Nitrogenoksid i utåndingsluft er en markør for luftveisinflammasjon og kan måles online ved hjelp av kommersielt tilgjengelige analysatorer. For å få et direkte bilde av inflammasjon i luftveiene, kan man også benytte indusert sputum for å kartlegge betennelsesceller og mediatorsubstanser.

Artikkelen tar for seg ulike diagnostiske metoder som kan anvendes på forskjellige nivåer i primær-, bedrifts- og spesialisthelsetjeneste og i sykehus for å diagnostisere yrkesastma.

May Brit Lund, overlege, dr.med
Liv Ingunn Bjonner Sikkeland,
overingeniør, ph.d.

Johny Kongerud, professor dr. med,
avdelingsjef Lungemedisinsk avdeling,
Rikshospitalet HF,

KONTAKTADRESSE:

Johny Kongerud
Lungemedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus
Rikshospitalet HF
0027 Oslo
johny.kongerud@rikshospitalet.no

MAY BRIT LUND, LIV INGUNN BJONER SIKKELAND OG JOHNY KONGERUD,
Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet HF

Flere populasjonsstudier har konkludert med at omtrent 10–15% av astmatifellene blant voksne kunne ha vært forhindret hvis det ikke var for eksponering for støv, gass eller damp på arbeidsplassen (1). I følge Torén og medarbeidere er insidensen av astma i den nordiske befolkningen i alderen 30–54 år 1,5–2,2/1000 personår (2). Dette tilsvarer ca 3500–5000 nye tilfeller blant den arbeidende befolkningen i Norge. Videre vil 10–15% av disse utgjøre yrkesastma. Det vil si at antallet nye tilfeller av yrkesastma per år er omkring 350–760. Arbeidstilsynets statistikk har etter år 2000 vist i underkant av 100 tilfeller årlig (3). Dette tyder på en betydelig underrapportering av yrkesbetinget og yrkesrelatert astma. Årsakene til dette kan være flere. En grunn kan være at primærleger/bedriftsleger ikke i tilstrekkelig grad erkjenner den høye forekomsten og ikke tenker på sammenhengen mellom arbeid og en nyoppstått astma. En annen grunn kan være at påvisning av sammenheng mellom arbeidseksponering og utvikling av astma i mange tilfeller er komplisert og omfattende, og lite tilgjengelig for førstelinjetjenesten i helsevesenet.

Det meste av kunnskapsbasert dokumentasjon for diagnosen yrkesastma kommer fra spesialisthelsetjenesten. Derfor vil sykdomsprobabilitet og positivt prediktiv verdi av testene vanligvis være høy på grunn av det selekterte materialet (4).

I denne artikkelen vil vi først og fremst omtale yrkesbetinget astma definert som astma som har sin årsak i luftforurensning på en arbeidsplass. Begrepet arbeidsrelatert astma omfatter også tilfeller av pre-

eksisterende astma som forverres i arbeid og vil i mindre grad bli fokusert her.

Sykehistorie

Et viktig fenomen er at det skal være en latensperiode fra det at man begynner i et arbeid og til astmasymptomene oppstår, for at man skulle kunne mistenke at det er en yrkesbetinget astma. Umiddelbare symptomer tyder på en arbeidsrelatert forverring av eksisterende astma, eller at man har vært utsatt for en akutt, alvorlig eksponering (irritantutløst astma). Varigheten av latensperioden kan være så kort som noen få måneder (eller uker under visse omstendigheter) eller den kan ha vart i mange år. Det siste kan man for eksempel se hos bakere som utvikler astma på grunn av melstøveksponering (5). Det er viktig å forhøre seg om det er flere på samme arbeidsplass som har utviklet symptomer på astma, og et positivt svar på dette vil styrke en sammenheng mellom yrkeseksponering og utviklingen av astma. Man skal også ha i mente at opptil 2/3 av dem som får diagnosen yrkesastma til å begynne med har fått diagnosen bronkitt. Siste tiår har man også blitt oppmerksom på at det kan være økt risiko for yrkesastma hos arbeidere med allergisk rhinitt og at denne risikoen er høyest de første 12 månedene av eksponeringen (6).

Det er hevdet at sykdommen er arbeidsrelatert dersom astmatikeren svarer bekreftende på to spørsmål (3): 1. Har du noen gang fått luftveisplager (hoste, oppspytt, tungpust eller pipe-lyder i brystet) i forbindelse med ditt arbeid? 2. Bedret luftveisplagene seg



Yrkesastma er en underdiagnostisert tilstand. En av årsakene kan være at det å påvise sammenheng mellom arbeidseksponering og utvikling av astma kan være en komplisert og tidkrevende prosess. Flere relevante diagnostiske metoder er dessuten lite tilgjengelig i primærhelsetjenesten. FOTO: NORDIC PHOTO

ved fravær fra arbeidet? Andre (4) understreker derimot at anamnesen alene produserer en stor andel falske positive diagnoser og at det kreves ytterligere vurdering av tilstanden. Spørreskjema som identifiserer symptomer som piping og/eller tungpustenhet og som bedres i løpet av dager borte fra arbeid eller i ferier, har en høy sensitivitet, men relativt lav spesifisitet for yrkesastma (dvs. moderat grad av evidens). Det er viktig å være oppmerksom på at arbeidsrelaterte symptomer også er vanlig hos personer uten yrkesastma (4). En ikke-strukturert sykehistorie foretatt av en ekspert angis også å ha høy sensitivitet, men lavere spesifisitet.

I en travel hverdag vil det ofte være

krevende å ta opp en fullstendig anamnese knyttet til symptomer og eksponeringer som pasienten har vært utsatt for. Et grundig anamneseopptak vil ofte kunne ta en time eller mer. Bruk av standardiserte spørreskjemaer vil imidlertid kunne rasjonalisere arbeidet, spesielt hvis et slikt skjema sendes til pasienten på forhånd. Pasienten vil også kunne få hjelp til utfylling av et slikt skjema ved å henvende seg til bedriftshelsetjenesten. På internett finnes lett tilgjengelig liste over potensielle yrkeseksponeringer som kan forårsake astma. Denne listen er etter hvert blitt lang og er stadig gjengstand for oppdatering. Et nettsted som kan anbefales er www.hse.gov.uk/asthma/asthmagen.pdf.

Malo og medarbeidere har undersøkt verdien av bruk av spørreskjema som eneste verktøy til å bestemme om det foreligger yrkesbetinget astma (7). Som gullstandard brukte de spesifikk bronkial provokasjonstest. I en prospektiv studie av totalt 262 henviste pasienter fant de at totalt 75 personer (46%) hadde positiv spesifikk provokasjonstest, og på basis av denne testen stilte de diagnosen yrkesastma. Symptomer alene differensierte ikke tilstrekkelig mellom personer med og de uten yrkesastma. For eksempel opplyste 66 av 75 (88%) av personer med yrkesastma at deres symptomer bedret seg gjennom ferier, men 66 av 87 (76%) uten yrkesastma erfarte lignende forbedring (7). ▶

Spirometri

I primærhelsetjeneste og bedriftshelsetjeneste har man i dag mulighet for å gjøre spirometri, og det er viktig at man bruker denne metoden til å påvise reversibel obstruksjon. Det anbefales at alle personer med mistenkt yrkesastma skal få utført måling av FEV₁ (forsert ekspiratorisk volum første sekund) og FVC (forsert vitalkapasitet) i henhold til standardiserte kriterier. Det er viktig å sammenligne spirometrimålingene både med forventede verdier og – hvis tilgjengelig – tidligere målinger av lungefunksjon. Påvisning av signifikant bronkodilatorisk respons på inhalasjon med beta-2-agonist (15 % bedring i FEV₁ og minst 200 ml økning) er verdifullt for å stille astma-diagnosen. Slike målinger er viktige for å kunne skille mellom astma og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). Man må imidlertid huske at arbeidstakere med røykerelatert KOLS også kan utvikle yrkesastma. Pre- og postskift målinger av FEV₁ er generelt til liten hjelp for å bekrefte eller avkrefte diagnosen yrkesastma (8). Man må for øvrig være klar over at svært mange astmatikere kan ha helt normal spirometri uten noen tegn til obstruksjon.

PEF-målinger

Longitudinelle PEF-målinger (Peak Expiratory Flow) i arbeid og i ueksponte perioder er anbefalt som den viktigste

objektive metoden for å bekrefte yrkesastma (4). Ettersom PEF-måling er enkelt å utføre og lite kostnadskreven, er metoden velegnet for bruk i primær- og bedriftshelsetjenesten. Det er anbefalt at PEF skal måles minst fire ganger daglig, men optimalt hver annen time fra man står opp til man legger seg. Målingene skal utføres både på arbeid og på dager som man ikke er i arbeid, totalt over en periode på fire uker (FIG 1). Dette for å oppnå akseptabel sensitivitet og spesifisitet. I en studie som involverte flere sentra, viste det seg at over 70 % av personene med mistenkt yrkesastma returnerte akseptable PEF-registreringer. Sjeldnere målinger enn fire ganger daglig gir for lav sensitivitet, selv om spesifisiteten fortsatt kan være minst like høy.

Fleire undersøkelser har rapportert «agreement» på gjennomsnittlig 80 % mellom eksperttolkninger av PEF-registreringene (4). Sammenlignet med spesifikk bronkial provokasjonstest som «gullstandard» har longitudinelle PEF-målinger en gjennomsnittlig spesifisitet og sensitivitet på henholdsvis 90 og 80 %. Det er også laget dataprogram slik som OASYS (Occupational Asthma System). Dette systemet er rapportert å ha en sensitivitet på 76 % og spesifisitet på 94 % for identifisering av arbeidsrelaterte forandringer i PEF, bekreftet ved uavhengige objektive tester (9). PEF-målinger anses å ha relativ høy grad av evidens når det

gjelder å diagnostisere yrkesastma. PEF-registreringsskjemaer lastes ned fra flere nettstedsteder som for eksempel www.occupationalasthma.com. Ideelt sett bør behandling med inhalerte steroider ikke startes før longitudinelle PEF-målinger er utført. Hvis det er behov for inhalasjonsmedikasjon gjennom registreringsperioden, bør dosene holdes konstant og så lave som mulig for å kontrollere symptomer. Bærbare instrumenter som kan logges elektronisk, er tilgjengelige for å gjøre longitudinelle lungefunksjonsmålinger, inkludert målinger av FEV₁. For øyeblikket er det imidlertid lav evidens for å anbefale slike apparater fremfor enkle, standard PEF-målere.

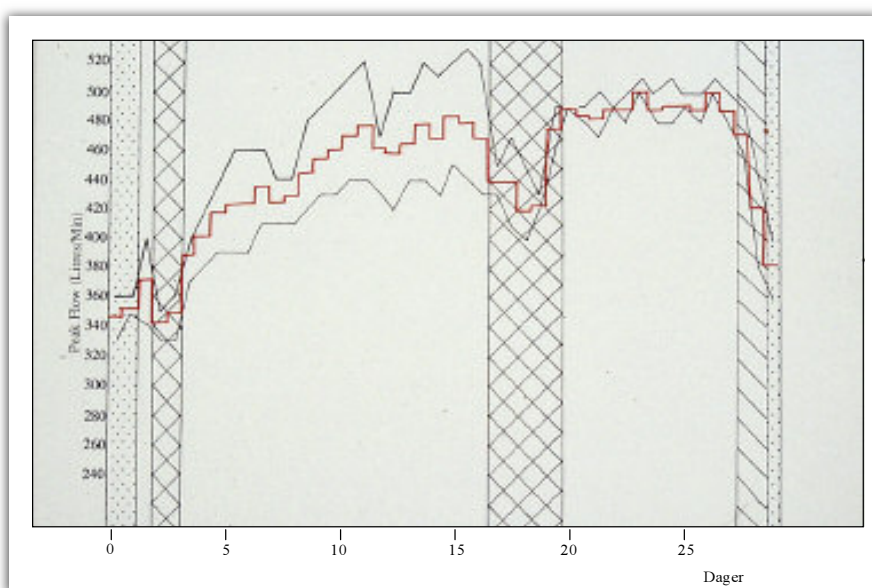
Måling av nitrogenoksid (NO) i utåndingsluft

NO er et gassmolekyl som produseres endogent i lungene og som kan påvises i utåndingsluft. Danning av NO katalyseres av et enzym (NO-syntase) som finnes i flere isoformer, hvorav en er induserbar. Denne aktiveres av proinflammatoriske cytokiner og hemmes av kortikosteroider. Ekspirert NO er en markør for inflammatoriske prosesser i luftveier. Tidlig på 90-tallet ble det for første gang vist at astmatikere har signifikant høyere NO-verdier i utåndingsluft enn lungefriske (10). Dette er bakgrunnen for at det etter hvert er blitt utviklet kommersielt tilgjengelige NO-analysatorer som muliggjør online måling av NO i utåndingsluft. Metoden benyttes i dag som et supplement til andre mer velkjente metoder, til diagnostikk og monitorering av astma og enkelte andre inflammatoriske luftveissykdommer.

Måling av ekspirert NO er basert på fotoemisjon (kjemiluminescens). Når NO reagerer med ozon som genereres i analysatoren, dannes elektronisk eksitert NO₂ som går tilbake til sitt basale energinivå ved å gi fra seg et foton. Analysatoren måler lysintensiteten i denne fotokjemiske reaksjonen. Antall NO-molekyler i reaksjonskammeret/tidsenhet vil være direkte proporsjonalt med NO-konsentrasjonen i utåndingsluft. Enhet for måling av NO-konsentrasjon er ppb (parts per billion).

NO-apparatene er konstruert slik at pasienten puster direkte inn i en analysator som måler gasskonsentrasjoner, strømningshastighet, trykk og volum. Data blir presentert grafisk på en moni-

FIGUR 1. Figuren viser PEF-registreringer foretatt av en person med yrkesastma. Daglig gjennomsnitt, samt beste og dårligste verdi av PEF er plottet med PEF-verdier langs y-aksen og dager langs x-aksen. De skraverte områdene er eksponerte perioder, de øvrige feltene representerer ueksponte perioder. Man ser her tydelig fall i PEF i de eksponerte periodene med bedring i ueksponte perioder, og spesielt når sistnevnte er av lengre varighet.



tor via en datamaskin. Målingen gjøres under en sakte vitalkapasitetsmanøver, dvs. under ekspirasjon fra total lungekapasitet til residualvolum. Strømnings-hastigheten i reaksjonskammeret holdes konstant. I tillegg til stasjonære NO-apparater er det de senere årene blitt utviklet små, transportable håndholdte analysatorer som kan være velegnet for feltstudier, for eksempel i arbeidslivet (FIG 2). Måling av ekshalert NO er en enkel og rask undersøkelse, uten ubehag for pasienten, og derfor velegnet for gjentatte målinger. Det er utarbeidet internasjonale retningslinjer for standardiserte måleprosedyre av ekshalert NO (11).

Måling av NO er etter hvert blitt et viktig supplement ved utredning av astma. I en prospektiv studie av 240 pasienter som ble henvist til utredning med spørsmål om astma, fant man at ved måling av ekshalert NO (cut-off-verdi 16 ppb) hadde 90% spesifisitet for diagnosen astma og positiv prediktiv verdi > 90% (12).

Det er vist positiv korrelasjon mellom ekshalert NO og andre markører for luftveisinflammasjon, slik som bronkial reaktivitet og eosinofili i indusert sputum (13–15).

I yrkesmedisinsk sammenheng har metoden foreløpig primært vært benyttet i forskningssammenheng (16). I norske studier fra aluminiumindustrien er det vist at ansatte i elektrolysehallene med astmaliknende symptomer har signifikant høyere NO-verdier enn de som ikke har symptomer (17), og at det hos personer med erkjent yrkesastma (hallastma) er positiv korrelasjon mellom ekshalert NO og eosinofile celler i bronkialbiopsier (18). En svensk studie fra papirindustrien har vist signifikant høyere NO-verdier hos ansatte som hadde utviklet astma etter eksponering for ozon i blekeri enn hos ansatte som ikke var eksponert (19). En eksperimentell dansk studie har vist økt nivå av ekspirert NO hos forsøkspersoner som ble eksponert for organisk støv fra grisekjøtt (20).

Når det gjelder ekspirert NO og astma forårsaket av eksponering for henholdsvis isocyanater og lateks, er resultatene ikke entydige (16).

Måling av NO i utåndingsluft er foreløpig ikke særlig utbredt i Norge. Noe av årsaken kan være at apparatene fortsatt er dyre. En stasjonær NO-analysator koster omkring NOK 200 000, mens de



FIGUR 2. Måling av NO i utåndingsluft med håndholdt analysator.

små, håndholdte apparatene koster omkring NOK 40 000. De siste har begrenset brukstid. Metoden har også begrenset nytte hos en stor andel voksne astmatikere fordi den er relativt verdiløs hos røykere. Spesielt innen arbeidsmedisin representerer dette en vesentlig begrensning, ettersom andelen røykere fortsatt er høy blant industriarbeidere.

Bronkial provokasjonstesting

Uspesifikk bronkial provokasjon

Dette er undersøkelser som gjøres for å måle grad av bronkial reaktivitet. Denne kan testes ved hjelp av inhalasjon av luftveisirriterende stoffer som metakolin, histamin, mannitol og hypertont saltvann. Bronkial hyperreaktivitet (BHR) kan defineres som patologisk økt luftveismotstand ved eksponering for ikke-allergiske stimuli. Slik hyperreaktivitet vil være tilstede hos «de fleste» astmatikere, men er ikke spesifikk for astma. Skille mellom normal og økt bronkial reaktivitet er

glidende. Faktorer – andre enn astma – som påvirker bronkial reaktivitet, er KOLS, luftveisinfeksjoner, allergeneksponering, røyking og ulike medikamenter.

Provokasjonstesting med metakolin er den metoden som benyttes mest i Norge. Metakolin er et syntetisk stoff som påvirker muskarin M₃-reseptorene i den glatte muskulaturen i luftveiene. Pasienten inhalerer metakolin fra en forstøver. Det er to metoder – tidalpusting eller dosimeter. Metakolin, fortynt med fysiologisk saltvann, inhaleres i økende konsentrasjoner (tidalpusting) eller doser (dosimeter). Det startes med en lav konsentrasjon (dose), og denne økes så trinnsvis i henhold til en standardisert prosedyre. Det gjøres spirometriske målinger med registrering av FEV₁ etter inhalasjon på hvert trinn. Respons på testen angis som den konsentrasjonen (eller dosen) som forårsaker et fall i FEV₁ på 20% eller mer, og kalles henholdsvis FEV₁ PC20 og PD20. I henhold til de

europiske retningslinjene (21) defineres en positiv metakolintest som FEV_1 PC20 < 8 mg/ml (eller < 7,8 mikromol for PD20). Det må imidlertid understrekes at det er en flytende grense med grader av bronkial reaktivitet, og metakolintesten er således ikke en kategorisk test.

En forutsetning for å gjøre metakolintest er at testpersonen er i stand til å prestere reproduerbare flow-volum-kurver ved baseline spirometri. Det må alltid foreligge en korrekt utført spirometri som utgangspunkt for provokasjonstesten. Hvis det kan påvises luftveisobstruksjon allerede ved baseline spirometri, er det sjelden indikasjon for å gjøre provokasjonstest. Det samme gjelder hvis diagnosen astma allerede er fastslått og pasienten har normal spirometri under pågående behandling med inhalasjonspreparater. Hvis det i sistnevnte situasjon besluttet å gjøre provokasjonstest, må det være fordi det likevel er tvil om diagnosen og i så fall må astmamedisinene seponeres før testing. Laboratorier som utfører metakolintest vil ha retningslinjer for hvor lang tid i forkant de ulike medikamentene skal seponeres.

Vanlige bivirkninger ved metakolintest er reversibel luftveisobstruksjon og hoste. Hos personer med positiv test skal det gis inhalasjon med en beta-2-agonist ved avsluttet test, og FEV_1 skal måles etter 10–15 minutter for å se at obstruksjonen er reversibel. Absolutte kontraindikasjoner for testing er i henhold til retningslinjer alvorlig luftstrømsobstruksjon ved baseline spirometri ($FEV_1 < 1,2$ liter hos voksne), samt gjennomgått akutt hjerteinfarkt eller cerebral vaskulær sykdom for < 3 mnd siden (21).

Metakolintest har høy negativ prediktiv verdi for astma, men lav positiv prediktiv verdi. Diagnosen astma er således lite sannsynlig hos en person med negativ metakolintest, mens det er vist relativt høy prevalens i den generelle befolkning. I populasjonsstudier er det rapportert 12% og 25% prevalens av BHT i henholdsvis Sverige og Norge (14, 22).

Bronkial provokasjonstesting med metakolin har begrensninger som reduserer bruk og anvendelighet: testen er ikke uten ubehag og den har bivirkninger. Testprosedyren er relativt komplisert og må utføres av kyndig, trent personale.

Den er dessuten tidkrevende, og det bør beregnes ca en time per pasient når tid for baseline spirometri og reversering med beta-2-agonist inkluderes.

Spesifikk bronkial provokasjon

Spesifikk bronkial provokasjonstest gjøres som laboratorieforsøk på noen få spesialiserte sentra, men ikke regelmessig i Norge. Man lar pasienten inhalere det agens man tror er årsak til astmaplagene og registrerer eventuelle fall i FEV_1 eller PEF med økende konsentrasjoner av stoffet. Dermed har man kontroll over den eksponerte dose og konsentrasjonen av det aktuelle agens. Testen kan imidlertid gi alvorlig bronkokonstriksjon og bør bare gjøres der kompetansen og erfaringen er stor og bare på spesielt utvalgte sykdomstilfelle.

I Norge er ikke trygdelovgivning slik at den krever en positiv spesifikk provokasjonstest for å få godkjent et tilfelle som yrkesastma. Sannsynliggjøring av en årsakssammenheng med symptomer og PEF-registreringer, eventuelt med tillegg av allergitest og uspesifikk provokasjon, vil som regel være tilstrekkelig.

Allergitesting

Atopi kan gi økt risiko for utvikling av yrkesastma som skyldes eksponering for ulike aeroallergener. Det finnes kommersielle tester hvor spesifikt IgE kan måles, eksempelvis overfor pollen, mel, lateks og midd. Det er også mulig å gjøre spesifikk IgE-testing på agens fra en arbeidsplass, men slike tester vil ikke være kommersielt tilgjengelige og er derfor mer komplisert å få gjennomført. Det finnes to typer tester: prikktester og serologiske tester, og de er begge svært sensitive for å detektere spesifikt IgE (8). En positiv spesifikk IgE-test mot et agens på en arbeidsplass viser sensibilisering til det relevante allergenet. Allergener med høy molekylvekt (HMW) (animalske og vegetabiliske) vil kunne være IgE-medierte, mens sensibilisering mot allergener med lav molekylvekt (LMW) (kjemikalier, for eksempel isocyanater) ofte ikke involverer IgE (8). Derfor vil spesifikk IgE-testing mot LMW-allergener ha en lav positiv prediktiv verdi.

Spesifikk IgE-testing overfor allergener med HMW og LMW vil ikke være avgjørende for astmadiagnosen, og en negativ test vil ikke avkrefte en slik diagnose. På den annen side vil en positiv test ikke nødvendigvis innebære at astmaen er knyttet til denne agens, men vil kunne sannsynliggjøre diagnosen og støtte oppunder anamnesen.

Sputumundersøkelser

Indusert sputum er en non-invasiv me-

tode som benyttes for å studere inflammasjon i luftveiene. Ikke alle med luftveissykdom (eller friske) produserer sputum spontant, men ved å inhalere aerosol av hypertont saltvann øker man sannsynligheten for å samle sputum. I 1992 kom den første studien hvor indusert sputum ble benyttet for å studere luftveisinflammasjon hos astmatikere (23). Men allerede i 1958 ble metoden kjent da inhalering av forstøvet saltvann ble benyttet for å detektere maligne celler (24). På 80-tallet ble metoden også benyttet for å diagnostisere *Pneumocystis carinii*-infeksjon hos HIV-pasienter (25).

Selve induksjonsmetoden kan variere fra senter til senter, men det er uansett viktig å standardisere metoden man benytter. Det anbefales å gjøre spirometri før og under induksjon. Noen pasienter kan få kraftig bronkokonstriksjon under inhalering av forstøvet saltvann, og det er derfor viktig å monitorere dette ved å måle FEV_1 under hele prosedyren. Til pasienter kan det også anbefales å gi beta-2-agonist før induksjon for å forhindre eller dempe bronkokonstriksjon. Når man skal gjøre indusert sputum, benyttes ultralydforstøver og forsøkspersoner/pasienter inhalerer forstøvet saltvann på hhv 3, 4 og 5% i perioder på sju minutter. Saltvannskonsentrasjonene og tidsperiodene, kan variere noe fra senter til senter. Etter hver periode pusser man nesen og skyller munnen. Deretter hoster man opp sputum/slim fra luftveiene og samler dette. Det er viktig at pasientene hoster, ikke harker, for å unngå kontaminering av plateepitelceller fra halsen. Har FEV_1 falt med mer en 10%, forsetter man neste periode med samme saltvannskonsentrasjon. Har FEV_1 falt med mer enn 20%, avbrytes prosedyren, og pasienten behandles med beta-2-agonist.

Sputumprøven oppbevares på is før prosessering (innen to timer). Prøven løses opp, filtreres og sentrifugeres. Supernatanten fryses for å kunne måle ulike betennelsesmarkører. Cellepelletten løses opp, og cytospinn lages for differensial telling. Hvis man ønsker å studere en celledype nærmere, er det mulig å isolere den ved hjelp av magnetiske kuler (26).

Celletallet kan variere, men vil vanligvis være fra $0,5 \times 10^5$ celler til 10×10^6 celler totalt. I indusert sputum finner man hos friske individer (median (10 og 90 persentiler)) 61% (33,0–86,1) makrofager, 37% (11,0–64,4) nøytrofile, 0% (0,0–1,1) eosinofile, 0,5% (0,01–2,60)

lymfocytter (27) (FIG 3). Bronkiale epitelceller og plateepitelceller er også til stede i sputumprøven.

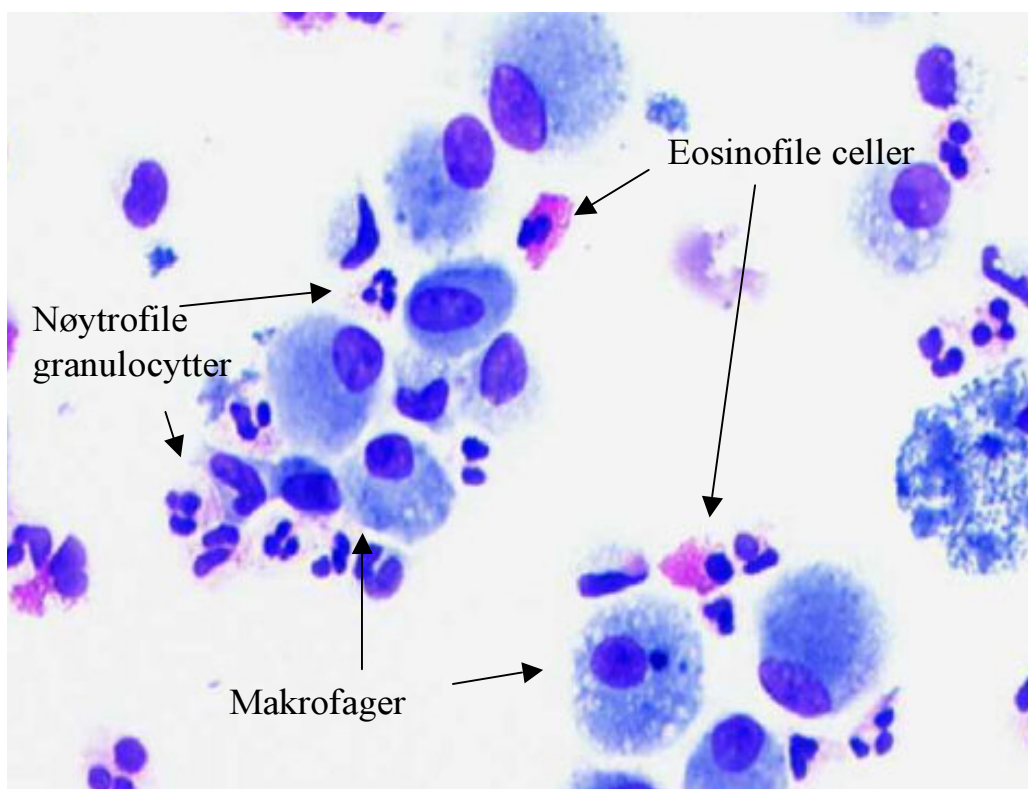
Diagnosen yrkesastma kan være vanskelig å stille, og det kan derfor være nyttig også å benytte objektive verktøy. Indusert sputum kan være et slikt verktøy, og er mye brukt innen forskning, men til klinisk bruk er metoden ikke helt etablert.

Det er vist at antall eosinofile celler øker i sputum hos eksponerte arbeidere med yrkesastma, men går ned ved fravær av eksponering. Disse endringene ser man ikke hos astmatikere som ikke har yrkesastma (28). I noen yrkesgrupper er det også rapportert at nøytrofile celler kan øke i sputum hos personer som har yrkesastma, både ved eosinofil og ikke-eosinofil inflammasjon (29). Denne nøytrofile inflammasjonen ser man bl.a. hos personer eksponert for isocyanat (30, 31). Ved gjentakelse av sputumundersøkelse blant arbeidere i eksponerte og ueksponerte perioder, kan man studere inflammasjonsbildet for lettere å stille en diagnose. En slik monitorering kan også være nyttig for å predikere astmaforverring, og er følgelig av betydning for behandling av sykdommen.

Konklusjon

Yrkesastma synes å være en underdiagnostisert tilstand, og omtrent 15% av astmatifellene blant voksne antas å være assosiert med eksponering for støv, damp eller gass på arbeidsplassen. I en tidlig fase av sykdommen vil symptomer og funn være relatert til eksponeringen med tydelige bedringer i helger og ferier og forverringer i perioder på jobb. Ikke sjelden oppstår plagene på kveld og natt etter jobb, og det kan da være vanskelig å oppdage sammenhengen med eksponering. Supplering av anamnesen med gjentatte PEF-målinger over flere døgn, 4–6 ganger i døgnet, i eksponerte og ueksponerte perioder, kan vise registreringer patognomonisk for tilstanden. Dette kan gjennomføres av fastlegen eller bedriftshelsetjenesten, gjerne i samarbeid med en lungespesialist som kan være med å tolke resultatet. Av og til er det nødvendig å supplere diagnostikken med uspesifikk bronkial provokasjonstest, hud- og serologiske tester og registrering av inflammasjon i luftveiene med NO-målinger.

Tidlig eliminering av utløsende agens, enten ved bruk av verneutstyr (friskluftsmasker), ombygging, endring av produk-



FIGUR 3. Mikroskopibilde av celler fra indusert sputum.

sjonen eller omplassering av den ansatte, er viktig for å bedre prognosen. Melding til Arbeidstilsynet (eventuelt NAV) skal gjøres ved mistanke om yrkessykdom, for å ivareta den ansattes trygde- og forsikringsrettigheter, samt gi muligheter for yrkesrelatert attføring. Dessuten kan Arbeidstilsynet etter avtale med den ansatte, følge opp med kontroll av arbeidsmiljøet for å forhindre nye tilfeller på denne og eventuelt andre lignende arbeidsplasser.

Referanser

- 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: 787–97.
- Toren K, Gislason T, Omenaas E, Jogi R, Forsberg B, Nystrom L, et al. A prospective study of asthma incidence and its predictors: the RHINE study. *Eur Respir J* 2004; 24: 942–6.
- Leira HL. Astma i norsk arbeidsliv. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 2719–21.
- 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.
- Houba R, Doekes G, Heederik D. Occupational respiratory allergy in bakery workers: a review of the literature. *Am J Ind Med* 1998; 34: 529–46.

- Karjalainen A, Kurppa K, Virtanen S, Keskinen H, Nordman H. Incidence of occupational asthma by occupation and industry in Finland. *Am J Ind Med* 2000; 37: 451–8.
- Malo JL, Ghezzi H, L'Archeveque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 528–32.
- Fishwick D, Barber CM, Bradshaw LM, Harris-Roberts J, Francis M, Naylor S, et al. Standards of care for occupational asthma. *Thorax* 2008; 63: 240–50.
- Burge PS, Pantin CF, Newton DT, Gannon PF, Bright P, Belcher J, et al. Development of an expert system for the interpretation of serial peak expiratory flow measurements in the diagnosis of occupational asthma. *Midlands Thoracic Society Research Group. Occup Environ Med* 1999; 56: 758–64.
- Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6: 1368–70.
- ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912–30.
- Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest* 2003; 123: 751–6.

13. Dupont LJ, Rochette F, Demedts MG, Verleden GM. Exhaled nitric oxide correlates with airway hyperresponsiveness in steroid-naïve patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (3 Pt 1): 894–8.
14. Henriksen AH, Lingsaas-Holmen T, Sue-Chu M, Bjermer L. Combined use of exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness in characterizing asthma in a large population survey. *Eur Respir J* 2000; 15: 849–55.
15. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998; 53: 91–5.
16. Lemiere C. Induced sputum and exhaled nitric oxide as noninvasive markers of airway inflammation from work exposures. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7(2): 133–7.
17. Lund MB, Oksne PI, Hamre R, Kongerud J. Increased nitric oxide in exhaled air: an early marker of asthma in non-smoking aluminium potroom workers? *Occup Environ Med* 2000; 57: 274–8.
18. Sjaheim T, Halstensen TS, Lund MB, Bjortuft O, Drablos PA, Malterud D, et al. Airway inflammation in aluminium potroom asthma. *Occup Environ Med* 2004; 61: 779–85.
19. Olin AC, Andersson E, Andersson M, Granung G, Hagberg S, Toren K. Prevalence of asthma and exhaled nitric oxide are increased in bleachery workers exposed to ozone. *Eur Respir J* 2004; 23: 87–92.
20. Sundblad BM, Larsson BM, Palmberg L, Larsson K. Exhaled nitric oxide and bronchial responsiveness in healthy subjects exposed to organic dust. *Eur Respir J* 2002; 20(2): 426–31.
21. Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16: 1–100.
22. Norrman E, Plaschke P, Bjornsson E, Rosenhall L, Lundback B, Jansson C, et al. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness in the southern, central and northern parts of Sweden. *Respir Med* 1998; 92: 480–7.
23. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992; 47: 25–9.
24. Bickermann HA, Sproule EE, Barach AL. An aerosol method of producing bronchial secretions in human subjects: a clinical technic for the detection of lung cancer. *Dis Chest* 1958; 33: 347–62.
25. Bigby TD, Margolskee D, Curtis JL, Michael PF, Sheppard D, Hadley WK, et al. The usefulness of induced sputum in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133(4): 515–8.
26. Sikkeland LI, Kongerud J, Stangeland AM, Haug T, Alexis NE. Macrophage enrichment from induced sputum. *Thorax* 2007; 62: 558–9.
27. Jayaram L, Parameswaran K, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. *Eur Respir J* 2000; 16: 150–8.
28. Lemiere C, Pizzichini MM, Balkissoon R, Clelland L, Eftimiadis A, O'Shaughnessy D, et al. Diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Eur Respir J* 1999; 13: 482–8.
29. Anees W, Huggins V, Pavord ID, Robertson AS, Burge PS. Occupational asthma due to low molecular weight agents: eosinophilic and non-eosinophilic variants. *Thorax* 2002; 57: 231–6.
30. Lemiere C, Romeo P, Chaboillez S, Tremblay C, Malo JL. Airway inflammation and functional changes after exposure to different concentrations of isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 641–6.
31. Park H, Jung K, Kim H, Nahm D, Kang K. Neutrophil activation following TDI bronchial challenges to the airway secretion from subjects with TDI-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1395–401.