

## Litteratur

4. Newburger JW, Takahasi M, Gerber MA. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004;114:1708-33.
6. Satou GM, Giamelli J, Gewitz MH. Kawasaki disease. Diagnosis, management, and long-term implications. *Cardiol Rev* 2007;15:163-9.
8. Fischer TK, Holman RC, Yorita KL et al. Kawasaki syndrome in Denmark. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:411-5.
10. Hoffmann TU, Pærregaard A. Kawasakis syndrom – en infektionssygdom? *Ugeskr Læger* 2002;164:5934-6.
11. Greil GF, Stuber M, Botnar RM et al. Coronary magnetic resonance angiography in adolescents and young adults with Kawasaki disease. *Circulation* 2002;105:908-11.
18. Seve P, Stankovic K, Smail A et al. Adult Kawasaki disease: Report of two cases and literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2005;34:785-92.
19. Hansen SK, Buhl MR. Kawasaki-syndrom hos en voksen. *Ugeskr Læger* 1998;160:1807-8.
22. Dauphin C, Motreff P, Souteyrand G et al. La maladie de Kawasaki est aussi une maladie de l'adulte: À propos de six observations. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* 2007;100:439-47.
23. Wolff AE, Hansen KE, Zakowski L. Acute Kawasaki disease: not just for kids. *J Gen Intern Med* 2007;22:681-4.
26. Mahr A, Triaire A, Charniot JC et al. Coronary aneurysms in Kawasaki's disease of the adult. *Ann Med Interne* 1999;50:448.

## Screening for asbestbetingede sygdomme?

Overlæge Charlotte Brauer, overlæge Ulrik Baandrup, overlæge Peter Jacobsen, overlæge Mark Krasnik, forskningschef Jørgen H. Olsen, overlæge Jesper Holst Pedersen, overlæge Torben Riis Rasmussen, læge Vivi Schlünssen, overlæge David Sherson, overlæge Birgitte Svolgaard, overlæge Jens Benn Sørensen & overlæge Øyvind Omland

Glostrup Hospital, Arbejdsmedicinsk Klinik, Sygehus Vendsyssel, Patologisk Anatomisk Institut, Bispebjerg Hospital, Arbejdsmedicinsk Klinik, Gentofte Hospital, Thoraxkirurgisk Afdeling R, Kræftens Bekæmpelse, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Århus Sygehus, Lungemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitet, Afdeling for Miljø- og Arbejdsmedicin, Vejle Sygehus, Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, Røntgenafdelingen, Rigshospitalet, Onkologisk Klinik, og Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, Arbejdsmedicinsk Klinik

DR Nyheder bragte i december 2006 en historie om, at DSB havde kørt med S-tog med indvendig asbestisolering. Efterfølgende blev der rejst ønske fra DSB-medarbejderne om helbredsundersøgelser af alle, der havde været i kontakt med asbest. De arbejdsmedicinske klinikker i Region Hovedstaden blev kontaktet, og der blev nedsat en tværfaglig arbejdsgruppe, som rådgav DSB og de faglige organisationer om helbredsundersøgelser [1]. Arbejdsgruppen er senere på initiativ fra Dansk Selskab for Arbejds- og Miljømedicin blevet udvidet til at omfatte denne artikels forfattere, der repræsenterer andre relevante specialer. Denne arbejdsgruppe fik til opgave at gennemgå mulige screeningsmetoder til opsporing af asbestbetingede sygdomme hos tidligere asbesteksponerede personer.

Ca. 150.000 personer i Danmark har arbejdet med asbest bl.a. i byggebranchen, ved el- og varmeværker, på skibsværfter og på Eternitfabrikken i Aalborg. Mellem 1955 og 1980 blev der importeret og brugt meget asbest i Danmark, og forbruget toppede i 1970'erne (**Figur 1**). Allerede i 1972 tog man de første skridt til at forbyde brugen af asbest i Danmark, idet der kom forbud mod brug af asbest til visse former for isolering. I 1980 blev det helt forbudt at bruge asbest bortset fra i asbestcementprodukter som f.eks. eternitplader. I 1986 blev det forbudt at fremstille, importere, anvende eller arbejde med asbest eller asbestholdige materialer under enhver form. Dog har der frem til 2005 været ganske enkelte produkter, der har været undtaget fra forbuddet. Det er fortsat tilladt at arbejde med nedrivning, vedligeholdelse og reparation af bygninger og anlæg, hvor der er anvendt asbestholdigt materiale.

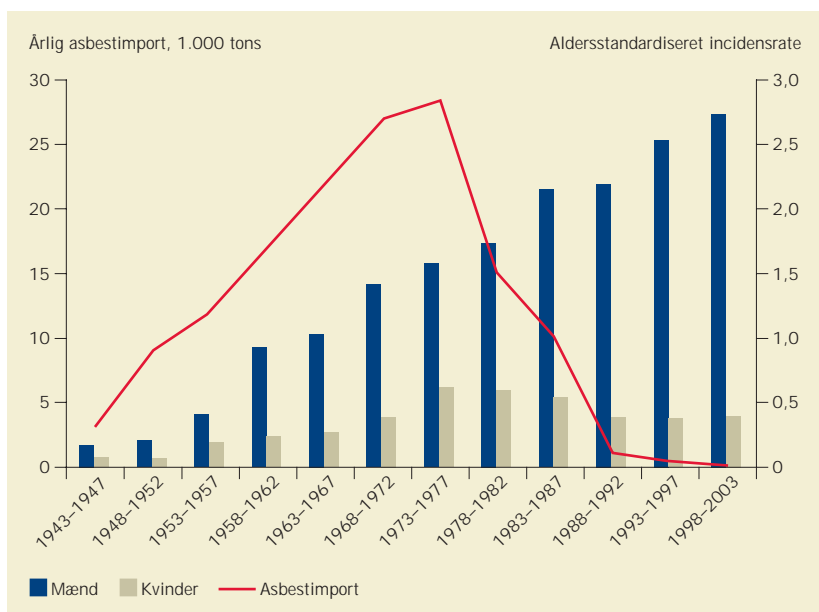
Asbestbetingede sygdomme er stadig et aktuelt problem i Danmark. Dels eksisterer der stadig asbestholdigt materiale i gamle bygninger, og dels er det et biologisk faktum, at asbestbetingede sygdomme som regel først debuterer efter en latenstid på 20-40 år. Asbest kan forårsage lungeasbestose, pleurale *plaques*, bronkogen karcinom og mesoteliom i pleura og peritoneum. I Danmark er incidensen af mesoteliom i pleura stigende (Figur 1). Det forventes, at incidensen af pleuralt mesoteliom i Europa stadig vil stige og først vil begynde at aftage i 2015-2020.

Ved asbestbetingede sygdomme kan tidlig opsporing af sygdommen være relevant ikke blot i forhold til prognose, men også for tilkendelse af erstatning for en arbejdsbetinget sygdom. De asbestbetingede sygdomme er alle på fortegnelsen over erhvervsygdomme og vil kunne udløse erstatning for varigt mén og erhvervsevnetab. Der kan være tale om over 1 mio. kr. i samlet erstatning for en person med en potentielt dødeligt forløbende arbejdsbetinget kræftlidelse.

Et screeningsprogram forudsætter, at der findes en effektiv

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Figur 1. Årlig asbestimport og incidens af pleuralt mesoteliom for mænd og kvinder i Danmark i perioden 1943–2003. Incidensraten er angivet som tilfælde pr. 100.000 pr. år og er aldersstandardiseret til den danske befolkning i 2000.



behandling, en både sensitiv og specifik screeningstest, udstyr, mandskab og økonomiske resurser. Såfremt testresultatet giver mistanke om sygdom, skal personen igennem en række yderligere undersøgelser, som i nogle tilfælde kan være forbundet med risiko. Screeningsprogrammer kan også give ubegrundet frygt for sygdom og give anledning til overdiagnostisering. Screening er således ikke kun et gode. Der må kræves en kritisk gennemgang af fordele og ulemper og solid dokumentation, før et screeningsprogram gennemføres.

### Lungeasbestose

Asbestose er en interstitiel lungefibrose, som dannes som følge af inhalation og deponering af asbestfibre perifert i lungerne [6]. Fibrosen udvikles langsomt og er irreversibel. Asbestose er en sjælden sygdom, som kun ses hos højt eksponerede personer, der har arbejdet med asbestholdigt materiale regelmæssigt gennem mange år (som regel over ti år) [6]. I perioden 2001-2005 har Arbejdsskadestyrelsen anerkendt mellem 13 og 30 tilfælde af asbestose årligt.

Asbestose medfører en restriktiv lungefunktionsnedsættelse med nedsat diffusionskapacitet. Radiologisk ses typisk tegn på parenkymatøs fibrose med diffus retikulonodulær lungetegning basalt bilateralt, og samtidigt kan der forekomme pleurale *plaques*. Der findes internationale standardiserede aflæsningsystemer til evaluering af forandringerne på røntgen og højopløsnings-computertomografi (HRCT). HRCT er en mere følsom metode til påvisning af asbestose end computertomografi (CT) og røntgen af thorax.

HRCT/CT er uegnede til screeningsprogrammer, hvor der opereres med gentagne undersøgelser, fordi den enkelte undersøgelse er tidskrævende, kostbar og forbundet med en relativ stor dosis af ioniserende stråling (ca. 6 til 12 millisievert

(mSv) svarende til 2-4 års baggrundsstråling) [9]. Man har estimeret, at udsættelse for ioniserende stråling på over 10 mSv giver en risiko for den bestrålede enkeltperson på mere end 1 til 1.000 for at udvikle kræft eller genetisk skade. I forbindelse med biomedicinske forsøg betragtes dette som en moderat risiko ved engangsudsættelse, men som tæt på det uacceptable ved langvarig eller gentagen eksponering. Lavdosis-computertomografi (LDCT) af thorax er en ny måde at udføre CT på, som er forbundet med en stråledosis på ca. 1 mSv, hvilket svarer til den stråledosis, som anvendes ved en mammografi [9]. Den diagnostiske værdi af LDCT er endnu ikke undersøgt ved asbestose.

Røntgen af thorax er en let og billig undersøgelse, men den indebærer eksponering for ioniserende stråling i størrelsesordenen på op til 0,1 mSv [9]. Alternativt kunne man gennemføre screening med anvendelse af en udvidet lungefunktionsundersøgelse hos højt eksponerede personer for at opspore begyndende asbestose. Dette kan være af betydning hos personer, der aktuelt arbejder med asbest, så igangværende eksponering kan afbrydes, men er ikke relevant hos tidligere eksponerede personer.

Behandlingen af asbestose er symptomatisk og rettet mod komplikationer til sygdommen. Diagnostik før symptomdebut har derfor intet behandlingsmæssigt perspektiv. Sygdommen kan sagtens nå at blive anmeldt og behandlet som erstatningssag i Arbejdsskadestyrelsen, selv på tidspunktet hvor symptomerne viser sig. På ovenstående baggrund – herunder de strålehygiejniske aspekter – kan vi ikke anbefale screening for asbestose.

### Pleurale plaques

Pleurale *plaques* er hvide fortykkelser af bindevæv evt. med

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

forkalkninger under pleura parietale. Pleurale *plaques* er ofte et tilfældigt fund på et thoraxrøntgen. De ses karakteristisk bilateralt og typisk på diafragma. De er som regel uden funktionel betydning, men anses for at være en indikator på tidligere asbesteksponering. De kan dannes selv efter en beskeden udsættelse for asbest. Pleurale *plaques* medfører ikke i sig selv en risiko for maligne lidelser [11], men associeret med pleurale *plaques* kan der udvikles rundatelektaser, som kan give differentialdiagnostiske problemer i forhold til maligne lungeinfiltrater.

Røntgen af thorax som diagnostisk test har både en lav sensitivitet og specificitet, når det drejer sig om pleurale *plaques*. Sensitiviteten og specificiteten er højere ved CT og HRCT. Pga. strålingsdosis kan vi ikke anbefale nogen af metoderne til screening for de harmløse forandringer, som pleurale *plaques* repræsenterer.

### Lungekræft

Asbesteksponering øger risikoen for alle typer af bronkogenet karcinom [6, 11]. Meget tyder på, at man skal have arbejdet regelmæssigt med asbest i 5-10 år, før risikoen for lungekræft øges i et omfang, der er målbart i epidemiologiske undersøgelser. Rygning og en samtidig høj eksponering for asbest øger risikoen for lungekræft med mere end en faktor 10.

Almindelig røntgenundersøgelse af thorax har i tidligere mindre studier vist sig ikke at reducere dødeligheden af lungekræft. Årsagen er bl.a., at sensitiviteten ikke er høj nok, og at undersøgelsen ikke med sikkerhed kan påvise kræftknuder, før de måler to cm i diameter. Ved CT kan påvises tumorer helt ned til 3-5 mm i diameter, og dette formodes at være ca. et år tidligere end på et almindeligt røntgenbillede. HRCT bør ikke anvendes som screeningsredskab pga. strålingsdosis. LDCT har i lungævæv næsten samme sensitivitet som HRCT og kan derfor anvendes som screeningsredskab.

I en ukontrolleret undersøgelse fra Finland har man med LDCT screenet en gruppe på 602 personer, som havde arbejdet med asbest i mindst 20 år, som alle havde asbestose og/eller pleurale *plaques*, og som alle var rygere [16]. Man fandt fem tilfælde af lungecancer og et tilfælde af mesoteliom i peritoneum. Desuden fandt man 18% falsk-positive dvs. fortætninger, som ved en videre diagnostisk udredning viste sig ikke at være neoplasmer. I en tilsvarende ukontrolleret undersøgelse fra Tyskland har man screenet 187 personer, som havde arbejdet med asbest gennem mange år [17]. I alt 51 personer skulle gennem yderligere undersøgelser. Slutresultatet var otte tilfælde af lungekræft og ingen med mesoteliom. I Italien har man også i en ukontrolleret undersøgelse screenet 1.045 asbestudsatte personer med LDCT og thoraxrøntgen. Pga. suspekter forandringer ved disse undersøgelser gennemgik 517 personer yderligere HRCT, og efterfølgende var der 21 personer, der gennemgik invasive diagnostiske procedurer. Der fandtes neoplasmer hos ti af disse. Ingen af dem havde mesoteliom. I et andet italiensk studie, hvor der blev screenet 1.119

asbestudsatte personer med LDCT, blev der diagnosticeret lungekræft hos fem personer. Ved screening af rygere med LDCT har man fundet lungekræft hos 0,5-2,5% af deltagerne og 5-66% falsk-positive resultater.

Det er ukendt, om dødeligheden af lungekræft reduceres ved screening af højrisikogrupper (rygere og tidligere rygere), men der pågår store randomiserede studier heraf i USA og i Europa, hvor Danmark deltager. Screening af asbestudsatte personer indgår ikke i disse randomiserede undersøgelser.

I USA har en ekspertgruppe i 2004 konkluderet, at man ved screening kan opdage lungekræft tidligere, men at der er utilstrækkelig dokumentation for, at dødeligheden nedsættes. De kunne ikke anbefale rutinemæssig screening for lungekræft. Samme konklusion er man kommet frem til i Cochranesamarbejdet [20]. Vi kan tilslutte os denne konklusion.

### Mesoteliom

Mesoteliom i pleura (lungehindekræft) er en sjælden sygdom med ca. 100 nye tilfælde årligt i Danmark. Mesoteliom i peritoneum er endnu mere sjælden. I ca. 85% af tilfældene er der en kendt udsættelse for asbest [21]. Risikoen for mesoteliom stiger med øget asbestudsættelse, men der er adskillige eksempler på, at selv personer med en meget ringe udsættelse for asbest har fået lungehindekræft. Et screeningsprogram for mesoteliom skal derfor indrettes, så det kan optage alle med erhvervs-mæssig asbesteksponering og altså ikke kun de højt eksponerede.

I de seneste år har man diskuteret mulighederne for at screene personer, der har risiko for at udvikle mesoteliom ved at måle osteopontin og mesotelin i blodet. I tværsnitstudier har man sammenlignet niveauet af osteopontin og mesotelin i blod hos patienter med lungehindekræft med tilsvarende niveauer i blodet hos raske kontrolpersoner både med og uden asbesteksponering [23]. Meget høje niveauer af osteopontin og af mesotelin så man kun hos personer med lungehindekræft. Men samtidig måtte man konstatere, at mange af kræft-

#### Faktaboks

Da asbestrelaterede kræftsygdomme har lang latenstid og er alvorlige, bør screeningsprogrammer overvejes.

Baseret på en gennemgang af litteraturen er røntgen, computertomografi af thorax og biomarkørerne osteopontin og mesotelin vurderet med henblik på egnethed som screeningsinstrumenter.

Der er ikke aktuelt fundet indikation for at anbefale screening af tidligere asbestudsatte i Danmark.

Mesoteliom er næsten altid arbejdsbetinget. Patienter, der får diagnosticeret mesoteliom, bør derfor henvises til ætiologisk udredning på en arbejdsmedicinsk klinik.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

patienterne havde lige så lave værdier som de raske. Et ekspertpanel under de amerikanske sundhedsmyndigheder, *Center for Disease Control*, vurderede i maj 2006 litteraturen på området og konkluderede, at en bestemmelse af osteopontin og mesotelinniveauerne i blodet endnu ikke kan bruges som screening for mesoteliom i tidlige stadier [25].

Lungehindekræft kan påvises ved røntgen, CT/HRCT og positronemissionstomografi/CT af thorax, men som anført kan højdosis-CT ikke anvendes til screening pga. strålingsbelastningen. Det er uafklaret, om røntgenundersøgelse og LDCT er velegnede til at opdage tidlige stadier af lungehindekræft. For yngre patienter i god almentilstand haves et i princippet potentielt kurativt behandlingstilbud, som omfatter kemoterapi, kirurgi og stråleterapi, men det er uvist, om prognosen reelt forbedres ved tidlig opsporing af sygdommen. Vi kan på den baggrund ikke anbefale screening for lungehindekræft.

### Konklusion og anbefalinger

Vi kan ikke på nuværende tidspunkt anbefale screening for asbestrelaterede sygdomme. Erhvervsmæssig asbesteksponering kan i dag undgås eller minimeres. Til personer med en historisk asbesteksponering, som søger rådgivning, kan man formidle, at langt de fleste, der har arbejdet med asbest, ikke bliver syge af det. Det er vigtigt at rådgive om rygeophør. Mesoteliom er næsten altid arbejdsbetinget. Vi anbefaler derfor at patienter, der får diagnosticeret mesoteliom, henvises til ætiologisk udredning på en arbejdsmedicinsk klinik.

Korrespondance: *Charlotte Brauer*, Arbejdsmedicinsk Klinik, Glostrup Hospital, DK-2600 Glostrup. E-mail: [chabra01@glo.regionh.dk](mailto:chabra01@glo.regionh.dk)

Antaget: 30. september 2008  
Interessekonflikter: Ingen

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på [www.ugeskriftet.dk](http://www.ugeskriftet.dk)

### Litteratur

1. Brauer C, Jacobsen P, Ebbehøj N et al. Notat om helbredsrisiko og helbredsundersøgelser efter udsættelse for asbest blandt DSB-ansatte. [www.arbejdsmedicinsk.dk](http://www.arbejdsmedicinsk.dk) (12. november 2008).
6. Doll R. and Peto J. Effects on health of exposure to asbestos. Suffolk: HSE Books, 1985.
9. Diederich S, Lenzen H. Radiation exposure associated with imaging of the chest: comparison of different radiographic and computed tomography techniques. *Cancer* 2000;89:2457-60.
11. Hillerdal G, Henderson DW. Asbestos, asbestosis, pleural plaques and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 1997;23:93-103.
16. Tiitola M, Kivisaari L, Huuskonen MS et al. Computed tomography screening for lung cancer in asbestos-exposed workers. *Lung Cancer* 2002;35:17-22.
17. Das M, Muhlenbruch G, Mahnken AH et al. Asbestos Surveillance Program Aachen (ASPA): initial results from baseline screening for lung cancer in asbestos-exposed high-risk individuals using low-dose multidetector-row CT. *Eur Radiol* 2007;17:1193-9.
20. Manser RL, Irving LB, Stone C et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD001991.
21. Dreyer L, Andersen A, Pukkala E. Avoidable cancers in the Nordic countries. *Occupation. APMIS Suppl* 1997;76:68-79.
23. Pass HI, Lott D, Lonardo F et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 2005;353:1564-73.
25. Report on the Expert Panel on Biomarkers of Asbestos Exposure and Disease. Atlanta, Georgia, Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2006:1-132.

### Lægemiddelstyrelsen

#### Tilskud til lægemidler

Lægemiddelstyrelsen meddeler, at der pr. 26. januar 2009 ydes generelt tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

(N-02-CC-01) Imigran suppositorier\*, EuroPharmaDK ApS  
(N-05-AX-12) Abilify tabletter\*, Orifarm A/S  
(A-10-AE-04) Lantus Optiset injektionsvæske\*, Orifarm A/S  
(C-09-CA-03) Tareg tabletter\*, Orifarm A/S  
(R-06-AE-09) Xyzal tabletter\*, Orifarm A/S  
(N-03-AX-15) Zonegran kapsler\*, Orifarm A/S  
(C-09-AA-06) Quinapril »Orifarm« tabletter\*, Orifarm Generics A/S  
(A-02-BC-05) Esopral enterotabletter\*, Paranova Danmark A/S  
(C-09-CA-01) Losaprex tabletter\*, Paranova Danmark A/S  
(N-05-AB-03) Trilafon filmovertrukne tabletter, Schering-Plough A/S  
(B-01-AX-06) Xarelto tabletter, Bayer A/S

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme.

(D-01-AE-15) Terbistad creme\*, PharmaCoDane ApS

gruppe klausuleret til personer, der modtager pension efter lov om social pension eller til personer, der er omfattet af følgende tilskudsklausul:

Hudinfektioner forårsaget af svampe (mikroskopi- eller dyrkningsverificeret).

En betingelse for at opnå tilskud efter tilskudsklausulen er, at lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

Denne bestemmelse trådte i kraft den 26. januar 2009.

\*) Omfattet af tilskudsprissystemet.