

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V07210584

Isocyanatastma

Jesper Bælum, Iben Brock Jacobsen & David Sherson

Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik, Odense Universitetshospital

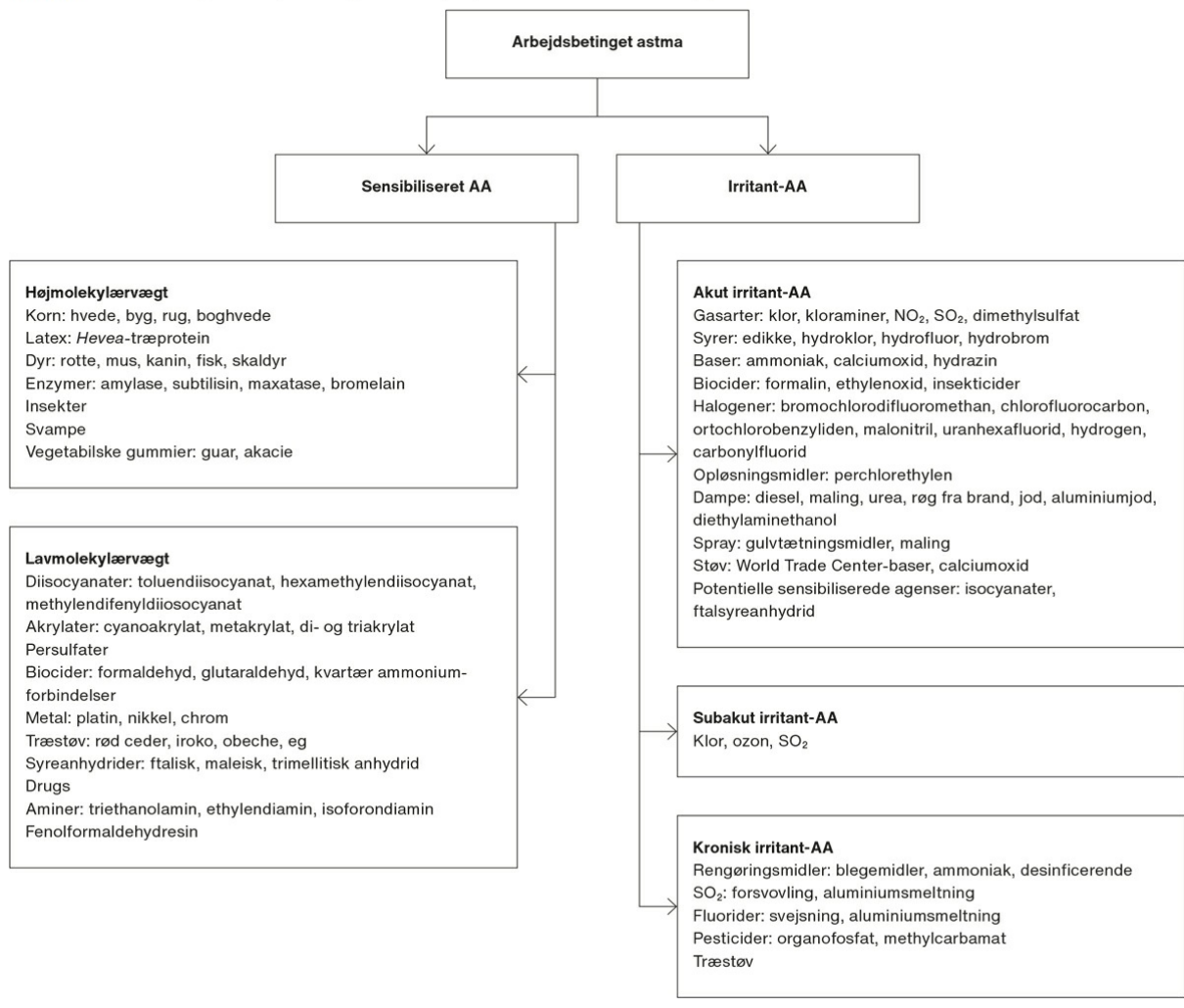
Ugeskr Læger 2022;184:V07210584

HOVEDBUDSKABER

- Isocyanatastma er almindelig og kan diagnosticeres i andre lande end Danmark.
- Der er tre højt specialiserede centre i Danmark, som diagnosticerer isocyanatastma ved hjælp af specifik bronkial provokation.
- Diagnosticeret isocyanatastma giver grundlag for optimal behandling og forebyggelse på arbejdspladser.

Ved nyopstået astma i voksenalderen bør arbejdsbetinget astma (AA) overvejes, idet 15-25% af alle astmatilfælde er relateret til arbejde. Det omfatter de novo-astma fra agenser på arbejde (50-90%) og astma forværret på grund af arbejde (AFA) (10-50%) [1, 2]. Da ca. 50 AA-tilfælde anerkendes årligt af Arbejdsmarkedets Erhvervssikring, må man formode, at der er en underrapportering og -udredning af AA. AA opdeles i sensibiliseret induceret og irritantinduceret arbejdsbetinget astma (iAA). Mere end 350 agenser i arbejdsmiljøet kan forårsage AA [3]. De mest almindelige er vist i **Figur 1** [4]. iAA er en følgevirkning efter en arbejdsulykke med irritanter (røg fra brand, NH₃, NO_x etc.) i form af reactive airways dysfunction syndrome.

FIGUR 1 Klassificering af arbejdsbetinget astma (AA). Oversat fra *Tiotiu et al* [4].



ISOCYANATER

En vigtig årsag til AA er eksponering af isocyanater. Isocyanater er lavmolekylær vægt (LMW)-stoffer (< 10 kDa), som polymeriserer med forskellige polyoler og danner polyuretanprodukter. Isocyanater er irritanter og indeholder R-N=C=O-grupper. De meste almindelige er toluendiisocyanat (TDI), hexamethylendiisocyanat (HDI) og methyldifenylidiisocyanat (MDI), som primært adskiller sig ved forskellige kogepunkter og damptryk, mens reaktiviteten ikke adskiller sig væsentligt [5]. Færdighærdede polyuretanprodukter afgiver ikke isocyanater. Ved kraftig opvarmning kan der ske en sekundær frigivelse af isocyanater [6].

ISOCYANATEKSPONERING

Produkter, der indeholder isocyanater, skal være mærket med oplysning om, at produktet indeholder isocyanater. På beholderens etiket kan det være navne som f.eks. diisocyanat 2,4 eller isoforondiisocyanat. Ordet isocyanat kan altså være en del af et længere navn. MDI anvendes i skum til isolering af fjerneværmør, køleskab, indpakning, fugemasse, hulrumisolering, udstrykning af tagsten, lim og lak. TDI findes i fleksibelt skum i møbler, skummadrasser og hovedpuder. HDI findes i maling og materialer til overfladebehandling.

MEKANISME OG FOREKOMST AF ARBEJDSBETINGET ISOCYANATASTMA

Astma på grund af eksponering af isocyanater sker på baggrund af ikke-immunglobulin (Ig) E-immunologisk sensibilisering. Sensibilisering fra højmolekylær vægt (HMW)-stoffer (10 kDa) forårsages af et kraftigt T-hjælper-2 (TH2)-lymfocytrespons med specifikt IgE. Isocyanater fremkalder kun et begrænset TH1/TH2-lymfocytrespons [7]. Man estimerer, at der årligt er mindst 5.000 nye arbejdsbetinget isocyanatastma (isoAA)-tilfælde i EU [8]. Et incidensstudie blandt mænd i Nordeuropa har vist en hazard ratio på 2,1 (95% konfidensinterval: 1,2-3,7) [9]. I Finland har man årligt diagnosticeret gennemsnitligt tre tilfælde af isoAA i perioden 2005-2014. 5-10% af isocyanatudsatte arbejdere kan udvikle astma [10]. I et af de tre danske højtspecialiserede centre, som diagnosticerer isocyanatastma, har man diagnosticeret ti isoAA-tilfælde i perioden 2012-2021.

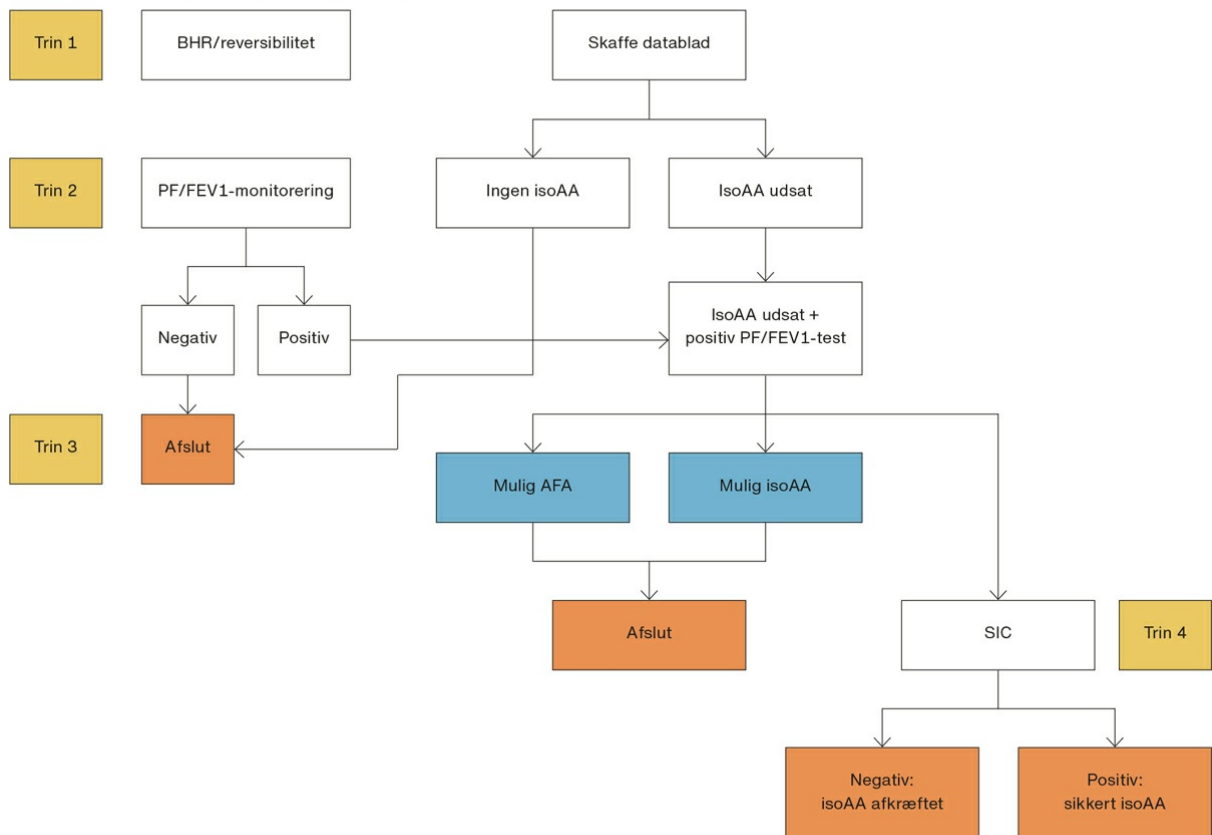
HVORDAN DIAGNOSTICERES ARBEJDSBETINGET ASTMA?

Hvad baseres arbejdsbetinget astma på?

Konstateret astma

Astma diagnosticeres ved en kombination af typiske anfaldsvise symptomer som hoste, pibende vejrtrækning og åndenød samt variation i forceret ekspiratorisk volumen i første sekund (FEV1), positiv reversibilitet eller bronkial hyperreaktivitet (BHR) (Figur 2).

FIGUR 2 Udredning af arbejdsbetinget isocyanatastma.



AFA = astma forværret pga. arbejde; BHR = bronkial hyperreaktivitet; FEV1 = forceret ekspiratorisk volumen i 1. s; isoAA = arbejdsbetinget isocyanatastma; PF = peak flow; SIC = specific inhalation challenge.

Arbejdsrelaterede symptomer og udsving i forceret ekspiratorisk volumen i første sekund/peak flow

AA opstår ofte efter flere års eksponering. Når en patient klager over astmasymptomer på arbejde eller efter en arbejdsdag, bør man overveje AA. Sensibilisering med en agens kan forårsage straks- og/eller forsinket astma. LMW-stoffer forårsager ofte forsinket astma med debut 6-10 timer efter eksponering, typisk efter at man kommer hjem fra arbejde [11]. Døgn-FEV1/peak flow (PF)-variation vurderes ved monitorering f.eks. i tre uger med mindst fire målinger dagligt. Større udsving på arbejdsdage (> 20% variation) i forhold til arbejdsfrie dage tyder på mulig AA.

OASYS er et computerbaseret monitoreringsprogram [12]. En OASYS-score > 2,5 har en sensitivitet på 83-91% og en specificitet på 71-74% for AA. Det er en fordel at anvende et elektronisk spirometer f.eks. Asma-1: Asthma Monitor (Vitalographic Inc., Lenexa, KS, USA), hvor FEV1 og PF gemmes digitalt med tidspunkter for målingerne. Data fra Asma-1 kan downloades direkte til OASYS-programmet uden behov for indtastning. Med et elektronisk spirometer samt dagbog med optegnelser for arbejde og fritid opnår man præcis angivelse af værdier og tidspunkter og undgår mulige fejl fra patienten.

Påvisning af relevant sensibilisering

Som regel kan sensibilisering for en HMW-agens påvises ved hudprøvetest, histaminfrigørelsestest [13] eller basofilaktiveringstest [14]. Prik-prik-metoden kan også anvendes [15].

Indikation for specifik bronkial provokation

HMW-AA kan normalt diagnosticeres uden behov for specifik bronkial provokation (SBP) [16], som dog kan overvejes, når der er tale om en nyopdaget astmaårsag, eller når det ikke lykkes at påvise sensibilisering.

Normalt skal de ovennævnte tre kriterier opfyldes ved diagnosticering af AA.

HVORDAN UDREDES ARBEJDSBETINGET ISOCYANATASTMA?

Isocyanater findes på mange arbejdspladser. Diagnosen er udfordrende, da sensibilisering normalt ikke kan påvises [16, 17]. Der findes en isocyanat-IgE test (Thermo Fisher Scientific, Göteborg), men disse målinger har lav sensitivitet og er sjældent positive [5]. Derudover er undersøgelsen ofte negativ ved SBP-verificeret isoAA. IsoAA-symptomer kommer oftest efter arbejdet. Døgn-FEV1/PF-variation vurderes ved monitorering ligesom ved HMW-AA.

Ofte kan få suspekterede astmafremkaldende stoffer identificeres på arbejdspladsen. Patienten kan skaffe datablade, som beskriver stofferne og oplyser Chemical Abstracts Service-nr. En patient er ofte udsat for flere stoffer, så det kan kræve en omfattende undersøgelse af arbejdspladsens processer og kemi for at finde frem til suspekterede stoffer. Denne type vurdering foretages på alle arbejdsmedicinske klinikker.

IsoAA-diagnosen baseres på symptomer og relevante udsving i FEV1/PF. Arbejdsrelaterede udsving kan skyldes AA, men også AFA på grund af eksponering af irriteranter eller underbehandlet astma. Ved betydelige arbejdsrelaterede udsving i FEV1/PF er der tale om *sandsynlig* isoAA. En *sikker* diagnose kræver SBP, som er guldstandard. SBP er en højtspecialiseret funktion, som udføres i Aarhus, Odense og København. Da isocyanater findes på mange arbejdspladser, er det vigtigt at stille en sikker astmadiagnose, som kan give grundlag for behandling, rådgivning og den bedste prognose [18].

SBP er kontraindiceret ved FEV1 < 60%, graviditet og svære hjertesygdomme. Omvendt er metoden indiceret ved stærk mistanke om isoAA, og når en *sikker* diagnose er vigtig for patientens behandling og erhvervsmæssige fremtid. Astmabehandling nedtrappes forsigtigt i ugerne forud for SBP. Hvis patienten er velbehandlet, kan et positivt astmarespons sløres. Hvis patienten derimod er underbehandlet, kan et spontant FEV1-udsving være for stort, og SBP vil ikke kunne gennemføres. Typisk halveres den vanlige dosis astmamedicin to uger før SBP, og

behandling med henholdsvis long-acting beta agonist og short-acting beta agonist stoppes tre dage henholdsvis 12 timer før SBP. Astmamedicinnedjustering er dog individuelt planlagt på baggrund af patientens grad af BHR.

SBP foretages i et 7-m³-provokationskammer på et lungemedicinsk ambulatorium, hvor akut astmaberedskab og anafylaksibehandling er tilgængeligt. Luftventilation justeres (70 l/min), og CO₂, luftfugtighed, temperatur og støvpartikler i luften monitoreres. Isocyanatkoncentrationen holdes på 10-20 ppb og monitoreres kontinuerligt med DOD ChemLigic Continuous Gas Monitor, CL1 (Cary, Ill, USA). Isocyanateksponering kan opnås med pensling (Figur 3A) eller indånding af opvarmet isocyanat (Figur 3B) [19]. Eksponeringen stoppes, når patienten udvikler astmasymptomer, og FEV1 falder mere end 20%. En positiv provokation er kendetegnet ved en stabil FEV1 ved kontrolprovokation og et FEV1-fald på mindst 15% med astmasymptomer. Et sekundært positivt kriterie er fordobling i metakolinfølsomhed efter SBP i forhold til før [20]. Ekshaleret NO (eNO) indgår ikke i diagnosen. En negativ SBP-test på trods af arbejdsrelateret PF-udsving kan skyldes underbehandling, eksponering af uspecifikke irritanter eller for lidt isocyanateksponering ved SPB.

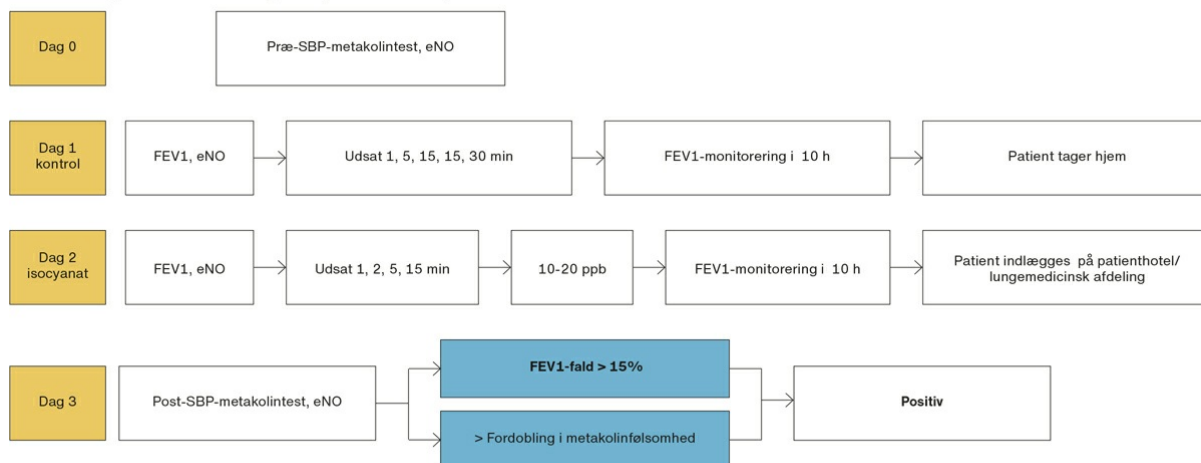
FIGUR 3 A. En patient med astma under provokation med pensling af isocyanat.
B. Provokation med opvarmet isocyanat før patienten entrer kammer.
Billedet er taget gennem vinduet mellem kontrolrum og kammer.



SBP-protokol er baseret på anbefaling fra European Respiratory Society (ERS) [20]. Der er udarbejdet en isocyanatprotokol baseret på ERS Handbook [19] (Figur 4). Der anvendes et standardiseret symptomskema, fra Imperial College, Brompton Hospital i London. Symptomer, FEV1 og eNO måles hyppigt under provokationen. Alle FEV1-værdier måles med et transportabelt EasyOne Air Spirometer (NDD Medical Technologies, Andover, MA, USA). På dag et eksponeres patienten for et irritativt kontrolstof, f.eks. maling eller butylacetat. Formålet med kontroldagen er at sikre, at patientens lungefunktionsteknik er i orden, at lungefunktionen er relativt stabil (< 10% udsving), og at der ikke er tale om en uspecifik forværring af astma. På den aktive provokationsdag eksponeres patienten for 10-20 ppb isocyanat. Patienter med svær astma indlægges mellem dag to og dag tre. På

dag tre gentages lungefunktion og metakolintest. Patienten udskrives efter lægesamtale og svar på undersøgelsens resultater. Astmamedicinen genoptages, og patienten undersøges ambulant efter 2-4 uger, hvor astmabehandlingen kontrolleres, og en fastholdelse til arbejdsmarkedet drøftes. Alle data registreres i en klinisk database: Erhvervsrelaterede bronkiale og nasale provokationer, REDCap OP_170. Positive provokationer er indrapporteret til den store europæiske SBP-database European Network for the Phenotyping of Occupational Asthma [21].

FIGUR 4 Isocyanatastmaudredning med specifik bronkial provokation.



eNO = ekshaleret NO; FEV1 = forceret ekspiratorisk volumen i 1. s; SBP = specifik bronkial provokation.

HVORFOR ER DET VIGTIGT AT DIAGNOSTICERE ISOCYANATASTMA?

Uanset om en SBP-test er positiv eller negativ, er resultatet brugbart for patienten. Ved afkræftelse af isoAA kan patienten fortsætte sit arbejde i vished om, at det ikke er isoAA. Med den viden kan man forsøge at formindske patientens symptomer ved optimering af behandlingen og reducere eksponering af irriteranter på arbejdspladsen. Bekræftelse af isoAA er vigtigt, men giver også dilemmaer. Generelt vil en reduktion eller et ophør af eksponeringen bidrage til en bedre sygdomskontrol og prognose. På trods af ophør med isocyanat vil de fleste patienter med isoAA dog fortsat have astmasymptomer [22-24]. Patienter med AA, der ophører med deres job, har en betydelig risiko for helt at miste deres job og få betydelige økonomiske konsekvenser [25]. En positiv SBP-test vil normalt give grundlag for, at Arbejdsmarkedets Erhvervs sikring anerkender sagen. Optimalt set vil den pågældende patient blive omplaceret til opgaver uden isocyanateksponering. Det er ofte muligt med AA at fortsætte i det samme job med reduktion af eksponering [26]. Det er vigtigt at følge patienten med astmakontrol og vejledning om behov for jobskifte.

En positiv SBP-test giver sikker viden om, at arbejdspladsen er et problem, og kan bidrage til forbedringer. I en undersøgelse fik ansatte på en plastfolievirksomhed efter flere SBP-test påvist astma på grund af pyromellitisk dianhydrid (PMDA)-eksponering, og der blev igangsat tiltag med forbedring af ventilation, bedre åndedrætsværn og erstatning af PMDA med mindre farlige stoffer [27]. PMDA var ikke tidligere kendt som et astmafremkaldende stof, og således kan SBP medvirke til opdagelsen af nye årsager til AA.

Forebyggende tiltag for isocyanater er ligesom for andre kemikalier. Nogle gange kan man erstatte isocyanater med mindre farlige kemikalier. Indkapsling af arbejdsprocessen og procesventilation kan begrænse eksponering. Arbejdet kan omorganiseres, således at færre ansatte er udsat. Endeligt bør personlige værnemidler som åndedrætsværn anvendes.

KONKLUSION

15-25% af voksnes astmalidelser er arbejdsrelaterede. Man bør overveje AA, når en patient har astmasymptomer på arbejde eller efter en arbejdsdag. isoAA er en vigtig årsag, men svær at diagnosticere. 3-4 nye tilfælde burde blive diagnosticeret årligt i Danmark ved de tre højt specialiserede centre. Tidlig diagnosticering med efterfølgende reduktion af eksponering giver den bedste prognose [28]. Sikre diagnoser er vigtigt for patienter og kan også medvirke til at forbedre forhold på arbejdspladser.

Korrespondance David Sherson. E-mail: david.sherson@rsyd.dk

Antaget 21. december 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 21. marts 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigelse til *Vibeke Meta Thomsen* for hjælp med indsamling af specifik bronkial provokation-data samt forberedelse af manuskriptet

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V07210584

SUMMARY

Isocyanate-induced asthma

Jesper Bælum, Iben Brock Jacobsen & David Sherson

Ugeskr Læger 2022;184:V07210584

Isocyanates are often found in workplaces in e.g., glue, paint, plastics and foam products. Asthma caused by isocyanates is one of the most common forms of occupational asthma, though it is difficult to diagnose, as described in this review. It is not possible to demonstrate sensitisation with available allergy tests. A certain diagnosis can only be made with the help of specific bronchial provocation, which is performed at three centres in Denmark. A correct diagnosis is important, as it helps provide optimal treatment as well as alerting the employer, that improvements are needed at the workplace.

REFERENCER

1. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest*. 2008;134(suppl 3):1S-41S.
2. Trivedi V, Apala DR, Iyer VN. Occupational asthma: diagnostic challenges and management dilemmas. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(2):177-183.
3. Baur X, Bakehe P. Allergens causing occupational asthma: an evidence-based evaluation of the literature. *Int Arch Occup Environ Health*. 2014;87(4):339-63.
4. Tiotiu AI, Novakova S, Labor M et al. Progress in occupational asthma. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12):4553.
5. Fisseler-Eckhoff A, Bartsch H, Zinsky R et al. Environmental isocyanate-induced asthma: morphologic and pathogenetic aspects of an increasing occupational disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(9):3672-87.
6. Bengtström L, Salden M, Stec AA. The role of isocyanates in fire toxicity. *Fire Science Reviews*. 2016;5(1):4.
7. Liu Q, Wisniewski AV. Recent developments in diisocyanate asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(5 suppl 2):35-41.
8. Rother D, Schlüter U. Occupational exposure to diisocyanates in the European Union. *Ann Work Expo Health*. 2021;65(8):893-907.
9. Lillienberg L, Andersson E, Janson C et al. Occupational exposure and new-onset asthma in a population-based study in

- Northern Europe (RHINE). *Ann Occup Hyg.* 2013;57(4):482-92.
10. Dao A, Bernstein DI. Occupational exposure and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(5):468-475.
 11. Moore VC, Walters GI, Robertson AS et al. Identification of late asthmatic reactions following specific inhalation challenge. *Occup Environ Med.* 2020;77(10):728-731.
 12. Moore VC, Jaakkola MS, Burge CBSG et al. A new diagnostic score for occupational asthma: the area between the curves (ABC score) of peak expiratory flow on days at and away from work. *Chest.* 2009;135(2):307-314.
 13. Räsänen L, Kuusisto P, Penttilä M et al. Comparison of immunologic tests in the diagnosis of occupational asthma and rhinitis. *Allergy.* 1994;49(5):342-7.
 14. Santos AF, Douiri A, Becares N et al. Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):645-52.
 15. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy.* 2015;70(11):1393-405.
 16. Vandenplas O, Suojalehto H, Cullinan P. Diagnosing occupational asthma. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(1):6-18.
 17. Wisniewski AV, Redlich CA. Recent developments in diisocyanate asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001;1(2):169-75.
 18. Tarlo SM, Liss GM. Diisocyanate-induced asthma: diagnosis, prognosis, and effects of medical surveillance measures. *Appl Occup Environ Hyg.* 2002;17(12):902-8.
 19. Suuronen K, Suojalehto H, Cullinan P. Handbook of procedures for specific inhalation challenge testing in the diagnosis of occupational asthma. European Respiratory Society, 2013.
http://erj.ersjournals.com/content/erj/suppl/2014/03/07/09031936.00180313.DC1/Final_Handbook.pdf.
 20. Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB et al. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur Respir J.* 2014;43(6):17573-87.
 21. Vandenplas O, Godet J, Hurdubaea L et al. Severe occupational asthma: Insights from a multicenter European cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2309-2318.e4.
 22. Labrecque M, Khemici E, Cartier A et al. Impairment in workers with isocyanate-induced occupational asthma and removed from exposure in the province of Québec between 1985 and 2002. *J Occup Environ Med.* 2006;48(10):1093-8.
 23. Lozewicz S, Assoufi BK, Hawkins R et al. Outcome of asthma induced by isocyanates. *Br J Dis Chest.* 1987;81(1):14-22.
 24. Piirilä PL, Nordman H, Keskinen HM et al. Long-term follow-up of hexamethylene diisocyanate-, diphenylmethane diisocyanate-, and toluene diisocyanate-induced asthma. *Am J Respir Crit Care M.* 2000;162(2 pt 1):516-22.
 25. Moscato G, Dellabianca A, Perfetti L et al. Occupational asthma: a longitudinal study on the clinical and socioeconomic outcome after diagnosis. *Chest.* 1999;115(1):249-56.
 26. Vandenplas O, Jamart J, Delwiche JP et al. Occupational asthma caused by natural rubber latex: outcome according to cessation or reduction of exposure. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(1):125-30.
 27. Madsen MT, Skadhauge LR, Nielsen AD et al. Pyromellitic dianhydride (PMDA) may cause occupational asthma. *Occup Environ Med.* 2019;76(3):175-177.
 28. Nicholson PJ, Cullinan P, Burge S. Concise guidance: diagnosis, management and prevention of occupational asthma. *Clin Med (Lond).* 2012;12(2):156-9.