

Kväveoxid i utandningsluft - ett komplement vid medicinsk kontroll av lungfunktionen hos hårdplastexponerade?

Författare

Marek Slomski

Handledare

Anders Seldén, docent och överläkare Arbets – och miljömedicinska kliniken i Örebro

Projektarbete vid Uppsala universitets företagsläkarutbildning 2012/2013

Innehållsförteckning

Innehållsförteckning.....	2
Sammanfattning.....	2
Inledning.....	2
Syfte och frågeställningar.....	3
Undersökt grupp.....	4
Metod.....	4
Resultat.....	5
Diskussion.....	7
Slutsatser.....	9
Litteraturreferenser.....	9
Bilagor.....	10

Sammanfattning

Kväveoxid i utandningsluft - ett komplement vid medicinsk kontroll av lungfunktionen hos hårdplastexponerade? Författare: Marek Slomski. Handedare: Anders Seldén. Projektarbete vid Uppsala universitets företagsläkarutbildning 2012/2013.

Bakgrund: Mätning av kväveoxid i utandningsluft (FE_{NO}) är en relativt ny metod att mäta graden av eosinofil inflammation i luftvägar. Metodens kliniska användningsområde är under utveckling.

Syfte: Skulle mätning av FE_{NO} bidra med information vid bedömning av patienter aktuella för lagstadgade hårdplastundersökningar?

Metod: Medicinsk undersökning av patienter som kom till förstagångs- eller periodisk hårdplastundersökning med tjänstbarhetsbedömning, kompletterad med bestämning av FE_{NO} under en månad hösten 2012.

Resultat: Samtliga tillfrågade, 41 patienter, deltog i projektet. Elva patienter (27 %) hade lätt förhöjda FE_{NO} värden (>25-50 ppb) och bara 1 patient (2 %) hade ett högt värde (>50 ppb). Fem patienter (12 %) bedömdes icke tjänstbara men ingen av dem hade förhöjt FE_{NO} värde. Ytterligare 5 patienter bedömdes tjänstbara men krävde tidig kontroll eller vidare utredning. I den här gruppen hade bara 1 patient förhöjt FE_{NO} värde.

Slutsats: Undersökningen tyder inte på att FE_{NO} mätning gav värdefull information vid medicinska hårdplastkontroller.

Inledning

Projektet utfördes på Smedhälsan som grundades i Eskilstuna 1967. Firman ägs av cirka 100

medlemsföretag och bedriver företagshälsovård (FHV). Den tillhandahåller service och tjänster i enlighet med överenskomna specifikationer varav medicinska undersökningar motiverade av Arbetsmiljöverkets krav är en viktig del av verksamheten (1).

Lagstadgade medicinska hårdplastkontroller med tjänstbarhetsbedömning tillhör de undersökningar som utförs enligt Arbetsmiljöverkets krav. Syftet med sådana kontroller är att undvika att personer med lungsjukdom sysselsätts i arbete med exponering för diisocyanat, fenylisocyanat, cyanoakrylat och vissa organiska syraanhydrider och att upptäcka eventuell skada till följd av ett sådant arbete (1,2).

Diagnostik av astma bygger på patientens beskrivning av sina symtom i kombination med olika tester och kan vara relativt enkel i de fall patienten har tydliga symtom med attacker av andnöd och/eller pipande andning. Symtomen kan komma spontant eller efter att man utsatts för en utlösande faktor (3). Standardiserade frågeformulär och spirometri används vanligen i diagnostiken, men i många fall krävs det mer avancerade tekniker för att fastställa eller utesluta diagnosen astma (3).

Kväveoxid (NO) är en naturlig signalsubstans med antibakteriella och celltoxiska egenskaper som även påverkar kärl- och luftrörsfunktionen samt inflammatoriska processer. NO förekommer i nästan alla organ och således även i lungor (4). Bestämning av halten kväveoxid i utandningsluften (Fraction of Exhaled Nitric Oxide - FE_{NO}) är en icke-invasiv, kvantitativ, säker och enkel metod, som anses uttrycka graden av eosinofil inflammation i luftvägarna. I teorin skulle användning av FE_{NO} -mätning kunna underlätta rutindiagnostiken vid astma (3).

Resultat av FE_{NO} anges i ppb (parts per billion). Det saknas ett allmänt accepterat referensmaterial för FE_{NO} , men American Thoracic Society (ATS) och European Respiratory Society (ERS) anser att värden hos vuxna mellan 25 och 50 ppb *kan* vara uttryck för eosinofil inflammation och ska tolkas försiktigt, medan värden över 50 ppb talar för eosinofil inflammation. FE_{NO} stiger vid eosinofil astma men även vid kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) med inflammatoriskt komponent och vid lunghypertoni. Däremot kan NO vara lågt vid icke-eosinofil astma, vid KOL utan inflammation eller vid cystisk fibros (5).

Övergripande syfte och frågeställningar

Huvudsyftet med projektet var att undersöka om FE_{NO} mätning kunde bidra med värdefull diagnostisk information hos patienter aktuella för hälsoundersökningar med tjänstbarhetsbedömning på grund av hårdplastexponering?

Frågeställningar:

1. Finns det tecken till något samband mellan FE_{NO} resultat och tjänstbarhetsbedömningen?
2. Finns det tecken till något samband mellan FE_{NO} resultat och antal luftvägssymtom eller avvikande spirometrifynd?

Undersökt grupp

Den undersökta gruppen bestod av konsekutiva patienter som kom till Smedhälsan för förstagångs- eller periodisk härdplast hälsoundersökning med tjänstbarhetsbedömning mellan 10 september–7 oktober 2012.

Metod

Patienterna som kom till undersökning p g a härdplastarbete hade inför besöket fått ett brev med information om projektet (Bilaga 1). De som valt att delta fyllde i ett standardiserat frågeformulär om luftvägsbesvär (1), som används på Smedhälsan. Demografiska data så som kön, ålder, vikt, längd, Body Mass Index (BMI) och rökvanor insamlades. Patienterna ombads att inte röka, äta eller motionera 1 timme innan mätningen. Varje person tillfrågades om eventuell förkylning under de senaste 3 veckorna. Därefter utfördes FE_{NO} mätningen av särskilt utbildad personal. Man använde en inlånad, modern och mobil apparat (NIOX MINO, Aerocrine AB, Solna). Efter en utandning åt sidan i sittande ställning andades patienten in maximalt genom ett filterförsedd munstycke av engångstyp kopplat till apparaten. Därefter andades patienten sakta och med jämn hastighet ut via munstycket med ett ungefärligt flöde på 50 ml/s. En korrekt mätning räckte för godkänt resultat. FE_{NO} mätningen gjordes alltid innan spirometrin.

Samma tränade personal utförde därefter spirometri med en elektronisk spirometer (Spiro Perfect, Welch Allyn, Skaneateles Falls, NY). Vid behov kompletterades spirometrin med ett reversibilitetstest. Slutligen träffade varje patient en och samma läkare för kompletterande anamnes och undersökning.

I tolkningen av FE_{NO}-resultaten användes värdet 25 ppb som ”cut off” där resultat under 25 ppb tolkades som låga eller normala och 25 ppb eller mer som medelhöga eller lätt förhöjda medan värden över 50 ppb tolkades som höga (5).

Spiometrierna genomfördes och tolkades i enlighet med kriterier från ATS/ERS (6), där observerad lungfunktion jämfördes med förväntad baserat på material från Hedenström et al. (7,8). Testresultat tydde på obstruktion i luftvägarna om kvoten forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity (FEV₁/FVC) var mindre 0,70 eller FEV₁ var mindre än 80 % av det förväntade värdet. Luftvägsobstruktion betraktades som reversibel om reversibilitetstest gav en förbättring av FEV₁ på minst 12 % och 200 ml (9).

Läkarens tjänstbarhetsbedömning gjordes med tillgång till aktuella undersökningsfynd, tidigare patientjournal inklusive spirometriresultat från föregående hälsoundersökningar men oberoende av FE_{NO}-resultatet. Vid bedömningen av tjänstbarheten uppmärksammades luftvägssymtom både i frågeformuläret och i anamnesen under läkarbesöket. Bland luftvägssymtomen noterades andnöd, pipig andning, hosta, ansträngningsutlösta eller arbetsrelaterade luftvägsbesvär, samt eventuell farmakologisk behandling av luftvägssjukdom. Svårbedömda fall, dvs där luftvägssjukdom kunde misstänkas men inte fastställas, rekommenderades förnyad undersökning efter 3-6 månader och/eller vidare utredning på en lung- eller arbetsmedicinsk klinik.

Resultat

Alla tillfrågade patienter valde att delta i projektet. Ingen hade problem med att utföra samtliga undersökningsmoment. Undersökningsgruppens sammansättning, ålder, BMI och rökvanor m m framgår av tabell 1.

Tabell 1. Några karakteristika för den undersökta gruppen

	Antal (%)	Medelvärde (spridning)
Ålder, år	41	49 (22-63)
Kön		
Män	37 (90)	
Kvinnor	4 (10)	
Body Mass Index, BMI (kg/m ²)	41	27 (21-39)
Rökvanor		
Icke rökare	27 (66)	
Rökare	14 (34)	
Exponeringstid, år	41	12 (0-42)
Typ av hälsoundersökning		
Nyanställning	5 (12)	
Periodisk hälsokontroll	36 (88)	

Tio patienter uppgav symtom från luftvägarna, 11 patienter hade allergi i anamnesen, 14 patienter visade avvikande spirometri och 12 patienter hade förhöjda FE_{NO} resultat varav bara 1 hade högt värde på 55 ppb, tabell 2.

Tabell 2. Luftvägsbesvär samt spirometri- och FE_{NO}-resultat.

	Antal (%)	Medelvärde (spridning)
Luftvägssymtom, lungsjukdoms diagnos eller behandling*	10 (24)	
Allergi	11 (27)	
Förkylning senaste 3 veckorna	10 (24)	
Normal spirometri	27 (66)	
Avvikande spirometri	14 (34)	
FEV ₁ <80 % av förväntat värde	13 (32)	86 (56–115)
FEV ₁ /FVC <0,70	2 (5)	0,79 (0,66–0,92)
FE _{NO} , ppb	41	18 (6-55)
Låg <25	29 (71)	
Medelhög 25-50	11 (27)	
Hög >50	1 (2)	

* Luftvägssymtom: andnöd, pipig andning, hosta, ansträngningsutlösta luftvägssymtom, luftvägsbesvär i arbetsmiljö, aktuell (not äldre än 2 år) astma/KOL farmakologisk behandling och aktuell diagnos av astma, KOL eller annan lungsjukdom.

Det fanns inte någon relation mellan förekomst av luftvägssymtom eller avvikande spirometrifynd och FENO-värdena hos de patienter som deltog i projektet. Bara 1 av 10 med luftvägssymtom och 1 av 14 med avvikande spirometri hade förhöjt FE_{NO}-värde, dvs >25 ppb. Däremot hade 5 av 10 individer som rapporterade förkylning under de senaste 3 veckorna förhöjda FENO-värden liksom 7 av 11 individer med allergiproblem, tabell 3.

Tabell 3. Fördelning av FE_{NO}-värden i förhållande till kategori av luftvägsproblematik. För definitioner – v g se text.

	Låg, (%)	Medelhög (%)	Hög (%)	Totalt
Alla	29 (71)	11 (27)	1 (2)	41 (100)
Luftvägssymtom	9 (22)	0	1 (2)	10 (24)
Förkylning	5 (12)	5 (12)	0	10 (24)
Avvikande spirometri	13 (32)	0	1 (2)	14 (34)
Allergi	4 (10)	6 (15)	1 (2)	11 (27)

Ingen patient hade onormalt lungstatus vid läkarundersökning.

Av 10 patienter som bedömdes icke tjänstbara eller tjänstbara men som krävde vidare utredning eller tidig kontroll hade bara 1 förhöjt FE_{NO}-värde, tabell 4.

Tabell 4. Samband mellan tjänstbarhetsbedömning och FE_{NO}-resultat.

	Låg	Medelhög	Hög	Totalt
Tjänstbara	20 (49)	11 (27)	0	31 (76)
Tjänstbara men utredning/tidig kontroll	4 (10)	0	1 (2)	5 (12)
Icke tjänstbara	5 (12)	0	0	5 (12)

Av de 5 patienter som bedömdes icke tjänstbara kom 4 till nyanställningsundersökning. Den 5:e patienten som bedömdes icke tjänstbar hade försämrats stadigt i lungfunktion de senaste åren.

Diskussion

Resultaten av FE_{NO}-mätningarna tydde inte på att de utgjorde något värdefullt bidrag till bedömningen av lungfunktionen hos de patienter som genomgick undersökning i samband med s.k. medicinsk kontroll i anslutning till pågående eller ett kommande arbete med vissa hårdplaster.

Det visade sig att FE_{NO}-test var både lätt att utföra och lätt att tolka. Undersökningen var inte besvärlig för patienterna och den tog betydligt kortare tid än t ex spirometri. Inga oväntade händelser eller komplikationer uppstod under projektets gång.

Vissa begränsningar i undersökningen förtjänar dock att diskuteras. Den första gäller precisionen i själva FE_{NO}-mätningen. ATS/ERS rekommenderar *minst* två NO-registreringar och att ett medelvärde beräknas på dessa (10). Av praktiska skäl (tidsåtgången) genomfördes endast en registrering. Till stöd för denna modifiering gjordes före projektstarten en testomgång bland personal på Smedhälsan, vilken tydde på att en registrering per individ gav stabila resultat. Andra har gjort liknande iakttagelser (11). En styrka i sammanhanget var kanske att FE_{NO}-mätningen alltid utfördes före spirometrin. Båda undersökningsmetoderna kräver djup och intensiv andning, och vid omvänd undersökningsföljd finns risk för falskt låga NO-värden genom reduktion av patientens NO-depåer i de nedre luftvägarna.

En annan begränsning hos projektet var att den undersökta gruppen var liten. Dessutom finns det olika referensramar för tolkning FE_{NO}-mätningar. Vi valde en internationellt etablerad tolkningsmodell baserad på riktlinjer från ATS/ERS, där NO-värden mellan 25 och 50 ppb

anses lätt förhöjda (5). Elva av patienterna hamnade i detta intervall och bara en patient i projektet hade högt FE_{NO}-värde (55 ppb). Vederbörande hade både luftvägssymtom och avvikande spirometri. Patienten var dessutom allergisk mot katt med rhinokonjunktivitsymtom, vilket försvårade möjligheten att associera resultatet med hans arbetsmiljö och exponering för hårdplaster.

Alternativt hade man kunnat använda ett svenskt referensmaterial för tolkning av FE_{NO}-värdena vilket baseras på en studie av 1 800 personer, som aldrig varit tobaksrökare (12). I den undersökningen var FE_{NO}-halterna relaterade till kroppslängd och ålder (men inte till kön efter justering för längd och ålder). Med det materialet som referens hade i stort sett alla de undersökta personerna normala FE_{NO}-värden.

Andra faktorer som kan påverka resultaten av FE_{NO}-mätningar är både av mer permanent karaktär och tillfälliga. Undersökarens vana vid tekniken och typ av instrument är några sådana exempel, men även rökning, atopi och luftvägsinfektioner kan påverka i olika riktningar (13-14). Till denna undersökning fanns uppgifter om rökvanor, men informationen utnyttjades inte för tolkningen. Det ska också noteras att före detta vanerökare klassades som aldrig rökare.

På förhand hade man kunnat befara att en undersökning av luftvägarna under en höstmånad skulle kunna störas av luftvägsinfektion hos en del av patienterna. Detta visade sig till en del även i denna undersökning, där 5 av de 11 personer med lätt förhöjda FE_{NO}-värden rapporterade nyss genomgången förkylning. I den aktuella gruppen av lätt förhöjda värden hamnade förväntningsriktigt även flera av de patienter, som angav att de hade allergiska besvär av något slag.

Diisocyanatutlöst astma anses sällan vara IgE-medierad (15). Ändå har man hos patienter med isocyanatastma funnit en ökning av eosinofila leukocyter i bronkslemhinna (16), varför det skulle kunna finnas en teoretiskt attraktiv anledning att undersöka isocyanatexponerade med FE_{NO}-mätningar. Detta har också gjorts, varvid man funnit en statistiskt signifikant men lätt fördröjd stegring av FE_{NO} efter isocyanatprovokation av personer med isocyanatastma men inte hos personer med isocyanatbetingad rinit eller hos friska kontroller (17).

I denna studie bedömdes 5 patienter som icke tjänstbara varav 4 var aktuella för nyanställningsundersökning. Den patient med pågående anställning i isocyanatexponerat arbete som bedömdes icke tjänstbar hade varit mångårig rökare och hade försämrats i sin lungfunktion under de senaste åren, vilket ingav misstankar om KOL. Sambandet mellan den yrkesmässiga exponeringen och hans lungfunktionsnedsättning å ena sidan och tobaksrökningen å den andra kunde inte avgöras inom ramen för studien utan föranledde

fortsatt utredning på annat håll. Det var för övrigt ingen överraskning att antalet personer med påverkad lungfunktion var lågt, eftersom de redan var föremål för återkommande medicinska undersökningar.

Slutsats

I studien kunde man inte påvisa att FE_{NO}-mätning bidrog med värdefull information vid medicinska härdplastkontroller. Rutinmässig användning av metoden vid härdplastundersökningar ter sig inte befogad.

Tack

Jag vill tacka min handledare Anders Seldén för stöd. Ett stort tack vill jag även rikta till Eva-Lotta Ejderå och Kajsa Lundin som genomfört samtliga spirometrier och FE_{NO}-mätningar. Slutligen vill jag tacka min chef Anne Christina Nyzell Lindskog och alla mina kollegor för den tid jag kunde ägna åt projektarbetet.

Referenser

1. Arbetsmiljöverket. Medicinska kontroller i arbetslivet. Arbetsmiljöverkets författningssamling 2005:6. Solna, Arbetsmiljöverket, 98 sid.
2. Arbetsmiljöverket. Härdplaster. Arbetsmiljöverkets föreskrifter om härdplaster samt allmänna råd om tillämpningen av föreskrifterna 2005:18. Solna, Arbetsmiljöverket, 75 sid.
3. Statens beredning för medicinsk utvärdering Mätning av kväveoxid i utandningsluft vid astma. SBU Alert Rapport nr: 2008-05, 26 sid.
4. Dweik RA, Comhair SA, Gaston B, et al. NO chemical events in the human airway during the immediate and late antigen-induced asthmatic response. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:2622–2627.
5. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FE_{NO}) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602-615.
6. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS task force: Standardisation of Lung Function Testing. Standardisation of Spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-338.
7. Hedenstrom H, Malmberg P, Agarwal K. Reference values for lung function tests in females. Regression equations with smoking variables. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985;21:551-7.
8. Hedenstrom H, Malmberg P, Fridriksson HV. Reference values for lung function in men: regression equations with smoking variables. *Upsala J Med Sci* 1986;91:299-310.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (Updated 2013). <http://www.goldcopd.org>
10. American Thoracic Society. 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;171:912-930.

11. Alving K, Janson C, Nordvall L. Performance of a new hand-held device for exhaled nitric oxide measurement in adults and children. *Respir Res* 2006;7:67.
12. Olin AC, Bake B, Torén K. Fraction of Exhaled Nitric Oxide at 50 mL/s^{*}: Reference Values for Adult Lifelong Never-Smokers, *Chest* 2007;131:1852-1856.
13. Borrill Z, Clough D, Truman N, et al. A comparison of exhaled nitric oxide measurements performed using three different analysers. *Respir Med* 2006;100:1392–1396.
14. Dressel H, de la Motte D, Reichert J, et al. Exhaled nitric oxide: independent effects of atopy, smoking, respiratory tract infection, gender and height. *Respir Med* 2008;102:962–969.
15. Maestrelli P, Boschetto P, Fabbri LM, Mapp CE Mechanisms of occupational asthma *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:531–542.
16. Jones MG, Floyd A, Nouri-Aria KT, et al. Is occupational asthma to diisocyanates a non-IgE-mediated disease? *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:663-669.
17. Ferrazzoni S, Scarpa MC, Guarnieri G, et al. Exhaled nitric oxide and breath condensate pH in asthmatic reactions induced by isocyanates. *Chest* 2009;136:155-162.

Bilaga 1

Hej,

Den (datum) är du välkommen till så kallad hårdplast hälsoundersökning. Du träffar både företagssköterska och läkare, svarar på frågor om astma och allergi och gör ett lungfunktionstest så kallat spirometri.

I samband med besöket blir du tillfrågad om du vill medverka i ett extra undersökningsmoment, så kallad kväveoxidmätning, ett blåstest som går ut på att du blåser luft i en mätare ett par gånger och tar uppskattningsvis 5-10 minuter. Undersökningen ingår i ett utbildningsprojekt som pågår på Smedhälsan och kommer inte att påverka den medicinska tjänstbarhetsbedömningen.

Vi ber dig att avstå från att röka, äta, eller motionera en timme innan besöket hos oss.

Har du frågor eller funderingar var vänlig kontakta Eva-Lotta Ejderå på Smedhälsan på telefon 016-120020

Med vänlig hälsning