

- } ALERGOLOŠKA IN
IMUNOLOŠKA SEKCIJA
SZD
- } KLINIČNI INŠTITUT ZA
MEDICINO DELA, PROMETA
IN ŠPORTA
- } ZDRUŽENJE ZA MEDICINO
DELA, PROMETA IN
ŠPORTA SZD

Zbornik sestanka:

Poklicne preobčutljivostne bolezni

Ljubljana, Medicinska fakulteta
7. maj 2016

Izdajatelj
Alergološka in imunološka sekcij SZD

Urednika zbornika
Mitja Košnik, Robert Marčun

Organizacija srečanja
Robert Marčun

Izvedbo sestanka so omogočili:

Chiesi
Glaxo SmithKline
Novartis

Boehringer Ingelheim
Ewopharma
IRIS
Lek
Meda
Pliva Tewa

Program

8:30: občni zbor Alergološke in imunološke sekcije

9.00–14.30 **Poklicne preobčutljivostne bolezni**

Moderatorja: Mihaela Zidarn, Metoda Dodič Fikfak

9:00	Metoda Dodič Fikfak	Kaj je poklicna bolezen in kaj z delom povezana bolezni
9:20	Matjaž Fležar	Poklicne alergijske bolezni v svetu in pri nas: epidemiološki podatki
9:40	Alenka Franko	Verifikacija poklicnih alergijskih bolezni
10:00	Tomaž Lunder	Z delom povezane bolezni kože (primeri bolnikov)
10:15	Klemen Jenko	Z delom povezane bolezni zgornjih dihal (primeri bolnikov)
10:30	Katarina Osolnik	Preobčutljivostni pnevmonitis kot poklicna bolezen (primeri bolnikov)
10:45	Sabina Škrjat	Poklicna astma (primeri bolnikov)
11:00	Eva Topole	Funkcijska diagnostika poklicnih alergijskih bolezni dihal
11:15		<i>Satelistski simpozij Chiesi</i>
11:30		<i>Odmor s prigrizkom</i>
12:30	Mitja Košnik	Anafilaksija kot z delom povezana bolezen
12:50	Peter Korošec	<i>In-vitro</i> diagnostika senzibilizacije s poklicnimi alergeni
13:10	Vesna Glavnik	Svetovanje alergičnim otrokom glede šolanja
13:30	Mihaela Zidarn, Alenka Franko	Interdisciplinarni konzilij za poklicne bolezni (namen, način dela in predstavitve primerov)
13:50	Zora Vadnjal, Bojan Pelhan, Metoda Dodič Fikfak	Vloga specialista medicine dela pri določanju z delom povezanih preobčutljivostnih bolezni
14:10	Matjaž Fležar, Mihaela Zidarn, Tomaž Lunder, Mitja Košnik / Metoda Dodič Fikfak , Alenka Franko, Zora Gruden Vadnjal, Bojan Pelhan	Okrogla miza: Kako organizirati verifikacijo poklicnih alergijskih bolezni?
14:30		Zaključek srečanja

KAJ JE POKLICNA BOLEZEN IN KAJ Z DELOM POVEZANA BOLEZEN

Metoda Dodič Fikfak, Klinični inštitut za medicino dela, prometa in športa, Univerzitetni klinični center, Ljubljana

Definicija poklicne bolezni

SZO: Poklicna bolezen je katerakoli bolezen, ki nastane pretežno zaradi izpostavljenosti dejavniku tveganja na delovnem mestu. Z delom povezana bolezen pa je tista, ki ima številne vzroke, kjer so pri razvoju bolezni pomembni dejavniki tveganja iz delovnega mesta skupaj z drugim, zunanjimi dejavniki tveganja.

OSH EU/MOD: Poklicna bolezen je katerakoli bolezen, ki nastane kot rezultat izpostavljenosti dejavnikom tveganja, ki izhajajo iz dela, ki ga delavec opravlja.

Slovenija: Poklicna bolezen je bolezen povzročena z daljšim neposrednim vplivom delovnega procesa in delovnih pogojev na določenem delovnem mestu ali na delu, ki sodi v neposredni okvir dejavnosti, na podlagi katere je oboleli zavarovan in je navedena v Seznamu PB.

Danska

Poklicna bolezen je bolezen ali motnja, ki je povzročena z delom ali delovnimi pogoji. To pomeni, da je bolezen nastala zaradi izpostavljenosti na delovnem mestu in da je povezanost med izpostavljenostjo in boleznijo dobro poznana v medicinskih raziskavah. Če je bolezen in izpostavljenost na listi poklicnih bolezni, se jo prizna kot poklicno. Če bolezni ni na listi, se jo lahko prizna kot poklicno, če je bila nedvomno povzročena s specifičnim dejavnikom na delovnem mestu

Različne definicije imajo skupni dve stvari: 1. vzročno povezavo med specifično izpostavljenostjo in/ali specifičnim delovnim okoljem in/ali delavno aktivnostjo in specifično boleznijo; in 2. da bolezen nastane v skupini delavcev pogosteje kot v splošni populaciji ali drugi delovni skupini, ki ni izpostavljena takim delovnim pogojem.

Priznanje poklicne bolezni ali verifikacija poklicne bolezni

Priznanje poklicne bolezni ali verifikacija poklicne bolezni je specifični primer klinične odločitve oz. aplikativne klinične epidemiologije. Odločitev o poklicni bolezni ne sodi v eksaktno znanost, pač pa gre za presojanje, verjetnost oz. kritično presojo vseh dokazov, ki so na voljo: Moč povezave; Konzistenca; Specifičnost povezave; Časovna povezava; Biološki gradient, doza-odgovor; Biološka verjetnost; Koherenca.

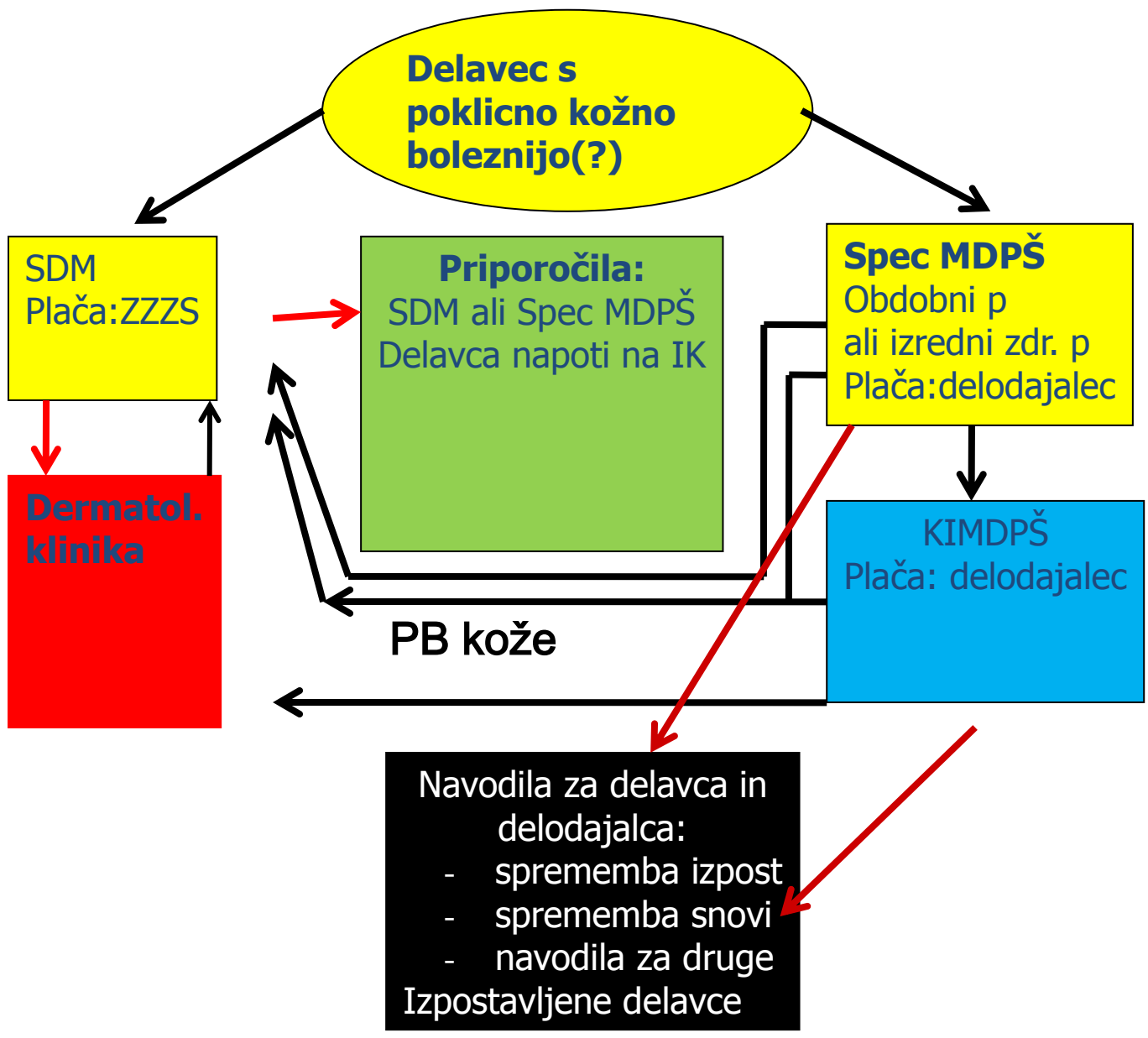
Z delom povezane bolezni (work-related diseases)

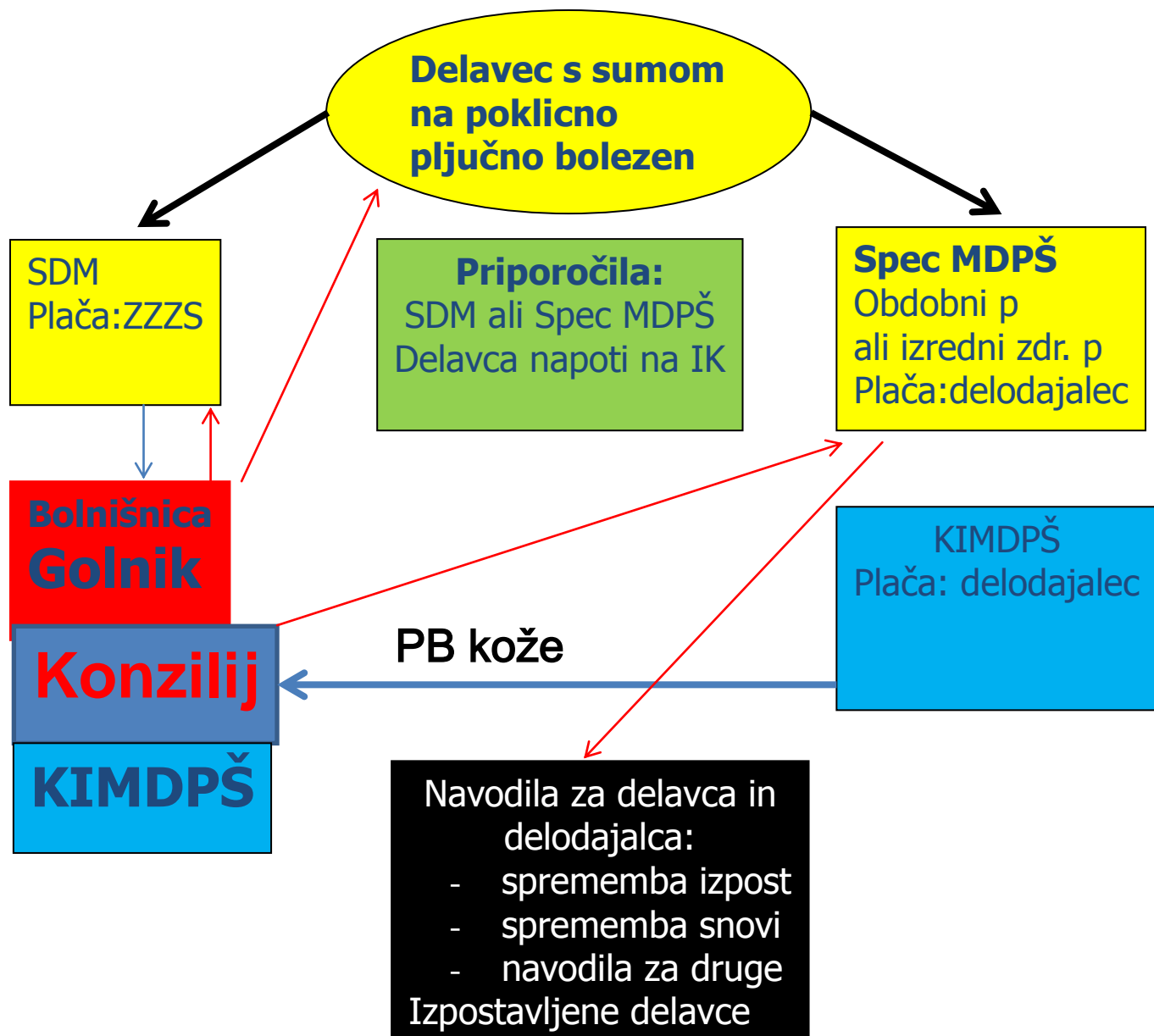
EU - striktna definicija; ZDA – bolj medicinski izraz. Nekatere države obravnavajo poklicne in z delom povezane bolezni enako.

Diagnostika poklicne bolezni

Diagnostika temelji na: Kliničnih podatkih; Dobri delovni anamnezi in podatkih o izpostavljenosti; Epidemioloških podatkih, ki pomagajo določiti razmerje med dozo in učinkom (pomen: števila izpostavljenih, količina snovi, resnost tveganja).

Sedanja situacija v Sloveniji





POKLICNE ALERGIJSKE BOLEZNI V SVETU IN PRI NAS: EPIDEMIOLOŠKI PODATKI

Matjaž Fležar, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Izveček

Pogostost poklicnih alergijskih bolezni je verjetno večja, kot jo trenutno evidentiramo tako pri nas kot v svetu. V Sloveniji NIJZ razen redkih primerov poklicnega rinitisa nima na voljo podatkov o prevalenci in incidenci z delovnim mestom povezanih poklicnih alergijskih bolezni, kar samo po sebi govori o neurejenosti zajemanja teh podatkov.

Uvod

Delovna okolja lahko pozročajo nastanek s poklicem povezane bolezni po dveh poteh. Prva je »senzibilizacijska« pot, pri kateri se zaradi imunskega mehanizma po tipu preobčutljivosti ob stiku z močno alergogenimi substancami razvije taka bolezen. Drug mehanizem pa je »iritativni« - običajno fizikalno / kemični, ki je močno odvisen od delovnih postopkov, čistoče delovnega mesta, pravilne ravnanju s substancami in podobno. Zato v sodobni razdelitvi tudi ločimo z delom povezane bolezni v poklicne bolezni in bolezni, ki se poslabšajo zaradi vpliva delovnega mesta-

Atopijski dermatitis (AD)

Atopijski dermatitis ni poklicna bolezen; zajema med 10 in 25 % splošne populacije in incidenca se zmanjšuje po puberteti. V zadnjih letih opažamo večje število bolnikov z atopijskim dermatitisom v odrasli dobi, ki v razvitih državah dosega tudi do 20%. Permanenca simptomov pogojujejo tako okoljski kot genetski dejavniki. Število bolnikov z atopijskim dermatitisom na delovnem mestu, ki vodi do bolniške odsotnosti, pa dosega 17 % starejših od 25 let in do 40 % mlajših od 40 let in tako pomeni veliko obremenitev zdravstvenega sistema. Incidenca atopije na splošno in atopijskega dermatitisa je približno enaka. Atopijski dermatitis pomeni tudi večje tveganje za razvoj ekcema na koži, povzročena s stikom s substancami delovnega mesta, in sicer kar 1.5 do 2.7 x. Študije so na voljo v avtomobilski industriji, pri kmetovalcih, pri raziskovalcih, ki delajo z živalskimi tkivi, pri frizerjih in tudi pri delavcih v gradbeni industriji. Pospeševalni dejavniki, ki vplivajo na to, da se razvije te vrste dermatitis so tako fizikalni (mraz, velika vročina, prah, kseroza kože) kot tudi kemični (čistila, topila, cementi, kozmetika ipd.). Na to vplivajo tudi faktorji kot so stres in čustva, ki zaradi sproščanja neuropeptidov stanje kože lahko poslabšajo. Je pa res, da je povečana incidenca žariščnega kontaktnega ekcema pri bolnikih z atopijskim dermatitisom dokazana samo pri niklju, ne pa tudi pri drugih substancah. Ne gre torej za vzročno povezavo obeh bolezni, pač pa za poškodovano kožo, ki pri atopijskem dermatitisu olajša nastanek senzibilizacije oz. kontaktnega poklicnega ekcema. Respiratorna alergija oz. alergijske bolezni dihal ne povečujejo možnosti za nastanek kontaktnega ekcema. V sklopu svetovanja, izobraževanja oz. zaposlitve na delovnih mestih je priporočljiva ocena tveganja substanc delovnega mesta in možnosti nastanka kožnih težav.

Tabela 1. Tveganje in ukrepi pri atopijskem dermatitisu

	Perzistentni AD	Anamneza AD in suha srbeča koža	Anamneza AD v otroštvu	Atopija brez kožne bolezni
Tvegano delo	Red	Red	Yellow	Green
Srednje tvegano delo	Red	Yellow	Yellow	Green
Malo tvegano delo	Yellow	Green	Green	Green

Astma v odrasli dobi – novonastala astma in astma v povezani z delovnim mestom

Pojavnost astme v odrasli dobi je nekje med 3.6 in 4.6 primera/1000 oseb. Med temi primeri je vsaj 25 % tiste astme, ki jo lahko štejemo kot astmo nastalo zaradi vpliva dejavnikov delovnega mesta (work related asthma). V industrializiranih državah je pojavnost astme vsaj 9x večja kot pa v državah z manjšo stopnjo industrializacije. Pri pojavljanju astme je veliko bolj pogosta astma zaradi senzibilizacije (70-90 %) kot pa astma, ki nastaja po neimunskem mehanizmu (RADS). Na IgE razvoj protiteles vplivajo predvsem visoko molekularni delci, medtem ko na mehanizme, ki sprožijo astmo brez teh protiteles, pa so pogosto odgovorni nizko molekularni agensi. Slednji povzročajo poklicno astmo pri bolnikih, ki niso atopiki veliko pogosteje kot pri atopikih.

Vpliv ostalih dejavnikov:

- Starost; študije so pokazale, da se s starostjo pojavnost z delom povezane astme nekoliko zmanjšuje, povečuje se le pri kmetovalcih.
- Spol; glede spola je pojavnost astme po 35 letu starosti za 20 % večja pri ženskah kot pri moških. Kot agensi, ki povzročajo astmo preko senzibilizacije ali iritacije so pri ženskah predvsem čistila, pri moških pa epoksi smole, diizocianati in akrilati.
- Pojavnost astme in genetika; astma pri materi skoraj za 2x poveča verjetnost nastanka astme pri otroku in tudi v odrasli dobi. Ni pa jasne povezave z določenimi genskimi spremembami ali polimorfizmi pri nastanku astme. Atopija kot taka povečuje verjetnost za nastanek astme v odrasli dobi. Čeprav je atopija glavni dejavnik tveganj za nastanek odrasle astme zaradi stika z visoko molekularnimi agensi, pa komaj pri 50 % bolnikov dokažemo alergijski mehanizem za nastanek astme.
- Debelost; ni jasnih študij ali debelost pomeni večje tveganje za razvoj astme ali ne oz. so si rezultati zelo različni. Podobni rezultati so pri vplivu kajenja in razvoju astme s tem, da se vpliv kajenja v povezavi z izpostavitvijo prahom kovin in hlapljivimi ogljikovodikom povečujejo verjetnost nastanka astme.
- Vpliv domačega okolja; domače okolje predvsem pripomore k nastanku otroške astme, pa tudi povečuje riziko nastanka astme v odrasli dobi. Dejavniki, ki vplivajo na to so izpušni plini motorjev z notranjim izgorevanjem, stalen stik s plesnimi, kajenje in redna izpostavitvev hlapom čistilnih sredstev. Obstajajo delovna mesta oz. industrijski procesi, ki so bolj nevarni za nastanek poklicne astme v odrasli dobi, kot so npr. peki, delavci v industriji zdravil, procesiranju težkih kovin, gojenje domačih živali, avtoličarji, delo z barvami, procesiranje morske hrane, kmetijski delavci, itd.

Poklicni rinitis in rinosinuzitis

Poklicni rinitis je jasna z delovnim mestom povezana entiteta. Predvsem senzibilizacija z visoko molekularnimi agensi najprej nastane v nosu, verjetnost poklicne astme, povezane s poklicnim rinitisom po tem mehanizmu pa je največja leto dni po začetku simptomov poklicnega rinitisa. Verjetnost nastanka astme pri nealergijskem rinitisu je povečana za 2.7 x, pri bolnikih z alergijskim rinitisom pa kar 3.5 x. Incidenca rinitisa v povezavi z delovnimi mesti je kar 2-3 x večja kot pa pojavnost poklicne astme, čeprav dobrih podatkov o prevalenci nimamo, saj je diagnoza pogosto spregledana. Pogost je tudi pojav kroničnega rinitisa zaradi enkratne ekspozicije visokih koncentracij iritansa, npr. zlitje močno hlapljive ali dražeče tekočine, kajti simptomi lahko perzistirajo dolgo časa, anamnestično pa so jasno vezani na ta dogodek. V obvladovanju te bolezni je pomembno ugotoviti ali gre za alergijski mehanizem ali ne ter kakšna je verjetnost nastanka oz. razvoja bolezni spodnjih dihalnih poti (poklicne astme).

Laringealna disfunkcija kot z delom povezana bolezen

Iritanti zgornjih dihal lahko sprožijo laringealno disfunkcijo, ki se kaže kot hripavost, kot paradokсно gibanje glasilk, stridor, nenadno dušenje in podobno – simptomi zgornjih dihal. Simptomi nastopijo tisti trenutek, ko bolnik pride v stik z iritansom, brez kakršnekoli latentne dobe, pogosto je pridružena sprememba glasu oz. glasno dihanje, ki ga slišimo tudi brez

slušalk. Žal ni t.i. »evidence-based« navodil za diagnozo in zdravljenje teh bolnikov, je pa potrebno to spoznati, saj je to ena izmed diferencialnih diagnoz astme, ki seveda ne odraža na astmatsko zdravljenje. Diagnoza disfunkcije zgornjih dihal zajema še veliko drugih entitet, ki jih lahko razjasni ORL specialist, če bolnika vidi v fazi simptomov. Epidemioloških podatkov o pojavnosti te bolezni nimamo, manjše študije govorijo o tem, da je pri bolnikih z astmo disfunkcija glasilk lahko prisotna pri 19 % , sprožilni faktor pa bolniki običajno znajo identificirati. Skupine populacije pri katerih se večkrat razvije disfunkcija glasilk oz. laringealna disfunkcija so profesionalni atleti, ki trenirajo v mrzlem in suhem zraku, profesionalni plavalci v kloriranih bazenih ter delavci v zdravstvu, predvsem medicinske sestre. Velik pomen pri tem imajo stresorji, ki v fazi stresa disfunkcijo glasilk še povečajo in provocirajo simptome. Zdravljenje te bolezni je nefarmakološko, le redkokdaj uporabljamo anksiolitike.

ZAKLJUČEK

Pojav ekcema, astme, rinitisa ali težav z glasom v odrasli dobi mora vedno voditi v ustrezno anamnezo izpostavitve poklicnim agensom, ki lahko povzročajo senzibilizacijo ali preko ritantnega mehanizma preodzivnost struktur zgornjih in spodnjih dihal. Epidemiologija teh bolezni v odrasli dobi nam govori za to, da ti bolniki niso tako redki, da pa so predvsem v primeru poklicnega rinitisa, pogosto spregledani. Prisotnost atopije povečuje verjetnost nastanka alergijske senzibilizacije na substance delovnega mesta v odrasli dobi, ne glede na organ oz. tkivo, kjer se ta senzibilizacija razvije.

Reference:

- 1: Frimat P, Boughattas W, Even D. Atopic dermatitis: professional orientation. *Eur J Dermatol.* 2015 Jan-Feb;25(1):3-6.
- 2: Tarlo S. Clinical aspects of work-related asthma: past achievements, persistent challenges, and emerging triggers. *J Occup Environ Med.* 2014 Oct;56 Suppl 10:S40-4.
- 3: Jeebhay MF, Ngajilo D, le Moual N. Risk factors for nonworkrelated adult-onset asthma and occupational asthma: a comparative review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014 Apr;14(2):84-94. Review.
- 4: Moscato G, Pala G, Cullinan P, Folletti I, Gerth van Wijk R, Pignatti P, Quirce S, Sastre J, Toskala E, Vandenplas O, Walusiak-Skorupa J, Malo JL. EAACI Position Paper on assessment of cough in the workplace. *Allergy.* 2014 Mar;69(3):292-304. doi: 10.1111/all.12352. Review.
- 5: Hox V, Steelant B, Fokkens W, Nemery B, Hellings PW. Occupational upper airway disease: how work affects the nose. *Allergy.* 2014 Mar;69(3):282-91. Review.
- 6: Hoy R. Work-related laryngeal syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012 Apr;12(2):95-101.
- 7: Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemièrre C, Martin J, Tarlo SM, Vandenplas O, Torén K; ATS Ad Hoc Committee on Work-Exacerbated Asthma. An official american thoracic society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Aug 1;184(3):368-78.
- 8: Moscato G, Pala G, Boillat MA, Folletti I, Gerth van Wijk R, Olgiati-Des Gouttes D, Perfetti L, Quirce S, Siracusa A, Walusiak-Skorupa J, Tarlo SM. EAACI position paper: prevention of work-related respiratory allergies among pre-apprentices or apprentices and young workers. *Allergy.* 2011 Sep;66(9):1164-73.
- 9: Blaiss MS. Allergic rhinoconjunctivitis: burden of disease. *Allergy Asthma Proc.* 2007 Jul-Aug;28(4):393-7. Review.
- 10: Gautrin D, Desrosiers M, Castano R. Occupational rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006 Apr;6(2):77-84. Review.
- 11: Bardana EJ Jr. Occupational asthma and allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Feb;111(2 Suppl):S530-9. Review.
- 12: Petsonk EL. Work-related asthma and implications for the general public. *Environ Health Perspect.* 2002 Aug;110 Suppl 4:569-72. Review.

VERIFIKACIJA POKLICNIH ALERGIJSKIH BOLEZNI

Alenka Franko, Metoda Dodič Fikfak, Klinični inštitut za medicino dela, prometa in športa, Univerzitetni klinični center, Ljubljana

Izveček

Strokovni kriteriji za verifikacijo poklicnih alergijskih bolezni so jasno opredeljeni, kljub temu pa se te bolezni v Sloveniji zaradi neurejenega financiranja in strahu delavcev pred izgubo službe le redko odkrivajo in verificirajo.

V prispevku so predstavljeni poklicna alergijska astma, poklicni alergijski dermatitis, rinitis in konjunktivitis ter strokovni kriteriji za njihovo verifikacijo.

Uvod

Poklicne alergijske bolezni, predvsem pa njihova verifikacija, kljub znanim in objavljenim strokovnim kriterijem še vedno predstavljajo velik problem v Sloveniji. Med njimi so zlasti pomembne:

- poklicna alergijska astma;
- poklicne alergijske kožne bolezni;
- poklicni alergijski rinitis;
- poklicni alergijski konjunktivitis.

Poklicna astma

Poklicna astma je ena najpogostejših poklicnih bolezni pljuč. Definirana je kot bolezen, za katero je značilna variabilna obstrukcija dihalnih poti in/ali bronhialna preodzivnost ter jo povzročajo dejavniki in okoliščine, ki se uporabljajo na določenem delovnem mestu in ne povzročitelji zunaj delovnega mesta (1). Poleg poklicne alergijske astme, povzročene z alergenom delovnega mesta (imunska oblika), poznamo tudi astmo, ki se razvije zaradi izpostavljenosti dražičim snovem na delovnem mestu (neimunska oblika) (1).

Izpostavljenost različnim alergenom, ki sprožijo nastanek poklicne astme, se pojavlja v mnogih dejavnostih in poklicih, kot so peki, mlinarji, kuharji, frizerji, laboratorijski delavci, zdravstveni delavci, kemiki, kmetje, cvetličarji, rudarji, pleskarji, delavci v različnih industrijah (npr. kovinska, farmacevtska, gumarska, kemična, prehranska industrija). Za več kot 300 kemičnih snovi na delovnih mestih je znano, da lahko povzročijo poklicno astmo (2).

Povzročitelje poklicne astme lahko na splošno delimo v senzibilizirajoče visokomolekularne dejavnike (> 5000 D), nizkomolekularne dejavnike (< 5000 D) in nesenzibilizirajoče dražljivce dihalnih poti (3, 4). Visokomolekularni dejavniki (npr. lateks, proteolitični encimi, kot so α -amilaza, papain, alkalaza, polisaharidi, izločki živali, moka, lesni prah) sprožijo alergijsko reakcijo z nastankom specifičnih IgE in včasih IgG protiteles (5). Nizkomolekularni dejavniki (npr. trimelitični anhidrid, platina, penicilin, diizocianati, toluen diizocianati, prah rdeče cedre) pa delujejo kot hapteni in tvorijo z avtolognim proteinom kompletni antigen (1, 5).

Pri verifikaciji poklicne astme je potrebno dokazati vzročno povezavo med astmo in izpostavljenostjo škodljivim dejavnikom na delovnem mestu. Diagnozo astme postavi specialist pulmolog, potrditev povezanosti astme z izpostavljenostjo pri delu pa je domena specialistov medicine dela, prometa in športa.

Kriteriji verifikacije poklicne astme so podrobno prikazani v publikaciji Verifikacija poklicnih bolezni v Republiki Sloveniji I (6).

Za verifikacijo astme kot poklicne bolezni so potrebni:

1. potrjena diagnoza astme;
2. povezovanje astme z izpostavljenostjo na delovnem mestu;
 - 2.1. pozitivna delovna anamneza;
 - 2.2. z delom povezane značilne spremembe PEF in/ali FEV1;
 - 2.3. z delom povezane značilne spremembe nespecifične bronhialne preodzivnosti (metaholinski test);

- 2.4. pozitivni specifični bronhialni provokacijski testi;
- 2.5. pozitivni imunološki testi (kožni testi, specifični IgE), ki zaradi načeloma visoke senzitivnosti in majhne specifičnosti koristijo bolj za izključevanje kot potrjevanje specifične etiologije poklicne astme;
- 2.6. ocena tveganja;
- 2.7. najnižja intenziteta izpostavljenosti: pri imunski obliki ni opredeljena, ker ni neposredne zveze odmerok-učinek; pri neimunski astmi: enkratna ali večkratna izpostavljenost dražljivcem dihal;
- 2.8. najkrajše trajanje izpostavljenosti: pri imunski obliki je čas senzibilizacije od nekaj tednov do več mesecev; pri neimunski obliki zadostuje že enkratna izpostavljenost,
- 2.9. latentna doba (čas od trenutka zadnje izpostavljenosti vzročnemu dejavniku do pojava astme): pri imunski obliki je to tri dni; pri neimunski obliki je ni;
- 2.10. indukcijska doba (najkrajši čas od začetka izpostavljenosti vzročnemu dejavniku do pojava astme): pri imunski obliki je lahko nekaj minut do pol ure (takojšnja reakcija), 3 do 8 ur (pozna reakcija) ali več dni (ponavljajoča reakcija); pri imunski obliki je ni.

Potrebni in zadostni pogoji za potrditev povezanosti astme z izpostavljenostjo poklicnemu dejavniku tveganja so: 2.1, 2.2, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 in 2.10. V primeru nejasnih ugotovitev kriterija 2.2 se za potrditev diagnoze poklicne astme odločimo ob upoštevanju enega ali več dodatnih kriterijev: 2.3, 2.4, 2.5 (6).

Poklicne alergijske kožne bolezni

Alergijski kontaktni dermatitis

Alergijski kontaktni dermatitis (AKD) je vnetna alergijska kožna bolezen (dermatoza), ki se pojavi po stiku kože senzibilizirane osebe z vzročnim alergenom. Kožne spremembe so lahko akutne, pogosteje pa je bolezen subakutna ali kronična (7).

Poklicna izpostavljenost tem dejavnikom se pojavlja v številnih poklicih in dejavnostih, kot so frizerji, kozmetičarji, zdravstveni delavci, čistilci, delavci v kovinski, kemični, farmacevtski industriji, gradbeni delavci (7).

Vzročni dejavniki pri AKD so navadno spojine z majhno molekularno maso (hapteni), ki dobro pronicajo v kožo. Najpogostejši vzročni hapteni so: nikelj, dišavne spojine, krom, sestavine gume, kobalt, formaldehid, zdravila (lokalni antibiotiki, zlasti neomicin, lokalni anestetiki, virostatiki, kortikosteroidi), parafenilendiamin, epoksidne smole in drugi (7).

Kriteriji verifikacije za poklicni kontaktni alergijski dermatitis so podrobno predstavljeni v publikaciji Verifikacija poklicnih bolezni v Republiki Sloveniji I (7).

Kriteriji so sledeči:

1. potrjena diagnoza alergijskega kontaktnega dermatitisa;
2. povezovanje alergijskega kontaktnega dermatitisa z izpostavljenostjo na delovnem mestu;
 - 2.1. pozitivna delovna anamneza;
 - 2.2. ocena tveganja;
 - 2.3. pozitivni epikutani test na poklicne alergene;
 - 2.4. drugi usmerjeni pregledi in preiskave, ki dokazujejo poklicno obolenje kože (dermatolog, testi in vitro, provokacijski test na delovnem mestu);
 - 2.5. najnižja intenziteta izpostavljenosti: ni zveze odmerok-učinek;
 - 2.6. najkrajše trajanje izpostavljenosti: 10 do 15 dni po prvem stiku z alergenom;
 - 2.7. latentna doba (čas od trenutka zadnje izpostavljenosti vzročnemu dejavniku do pojava alergijskega kontaktnega dermatitisa): nekaj dni (7).

Urtikarija

Urtikarijo lahko povzročajo različni mehanizmi, in sicer alergijske reakcije tipa 1, kar je značilno predvsem za alimentarne alergene, zdravila, strupe žuželk, antigene

mikroorganizmov v vnetih žariščih, inhalacijske alergeni, nekatere kontaktne alergene, lahko pa gre tudi za alergijske reakcije tipa 3, ki nastanejo v okviru serumske bolezni, sistemskega eritematoznega lupusa ter pri urtikarijskem vaskulitisu. Možne so tudi psevdoalergijske reakcije, ki nastanejo zaradi neposredne aktivacije mastocitov in tudi fizikalne urtikarije (koprivnice) na mestih fizikalnega draženja kože, sproščajo se histamin, prostaglandini in drugi mediatorji (7). Urtikarija se prav tako lahko pojavi zaradi izpostavljenosti v številnih dejavnostih in poklicih, kot so gradbeni delavci, delavci v kovinski, kemični, naftnih industriji, pojavi se lahko tudi pri frizerjih, kozmetičarjih, kuharjih, mehanikih.

Podobno kot za poklicni kontaktni alergijski dermatitis so kriteriji za urtikarijo prav tako opisani v publikaciji Verifikacija poklicnih bolezni v Republiki Sloveniji I (7), in sicer:

1. potrjena diagnoza urtikarije;
2. povezovanje urtikarije z izpostavljenostjo na delovnem mestu;
 - 2.1. pozitivna delovna anamneza;
 - 2.2. ocena tveganja;
 - 2.3. drugi usmerjeni pregledi in preiskave, ki dokazujejo poklicno obolenje kože (dermatolog, testi in vitro, provokacijski test na delovnem mestu);
 - 2.4. najnižja intenziteta izpostavljenosti: ni zveze odmerek-učinek;
 - 2.5. najkrajše trajanje izpostavljenosti: lahko že enkratni stik z alergenom;
 - 2.6. latentna doba (čas od trenutka zadnje izpostavljenosti vzročnemu dejavniku do pojava urtikarije): nekaj dni (7).

Poklicni alergijski rinitis

Poklicni alergijski rinitis je alergijsko vnetje nosne sluznice, povezano z izpostavljenostjo alergenom delovnega okolja, ki se pogosto pojavi skupaj z alergijskim konjunktivitisom, lahko tudi z astmo (8).

Povzročajo ga različni alergeni, kot so moka, pršice, cvetni prah, lesni prah, lateks, rastlinska guma, zdravila, razni alergeni živalskega in rastlinskega izvora, anhidridi, kovine, sintetična vlakna. Poklici, ki so pogosto povezani s pojavom alergijskega rinitisa, so peki, mlinarji, slaščičarji, živinorejci, kmetijci, vrtnarji, cvetličarji, zdravstveni delavci, slikopleskarji, izolatorji, delavci v proizvodnji gume, farmacevtski, živilski, kemični industriji, proizvodnji in predelavi kovin (8).

Podobno kot za prej navedene poklicne bolezni so kriteriji za verifikacijo poklicnega alergijskega rinitisa podrobno predstavljeni v publikaciji Verifikacija poklicnih bolezni v Republiki Sloveniji I (8).

Kriteriji vključujejo:

1. potrjena diagnoza alergijskega rinitisa;
2. povezovanje alergijskega rinitisa z izpostavljenostjo na delovnem mestu;
 - 2.1. pozitivna delovna anamneza;
 - 2.2. ocena tveganja;
 - 2.3. diferencialno diagnostično izključeno nepoklicno vnetje nosne sluznice;
 - 2.4. pozitivni testi specifičnega IgE odziva: kožni vbodni testi, zvišani specifični IgE v serumu;
 - 2.5. najnižja intenziteta izpostavljenosti: ni opredeljena, ker ni neposredne zveze odmerek-učinek;
 - 2.6. najkrajše trajanje izpostavljenosti: od 2 meseca do 18 let;
 - 2.7. latentna doba (čas od trenutka zadnje izpostavljenosti vzročnemu dejavniku do pojava alergijskega rinitisa): dva dneva;
 - 2.8. indukcijska doba (najkrajši čas od začetka izpostavljenosti vzročnemu dejavniku do pojava alergijskega rinitisa): 1–5 let (8).

Poklicni alergijski konjunktivitis

Poklicni alergijski konjunktivitis je alergijsko vnetje očesnih veznic, povezano z izpostavljenostjo alergenom na delovnem mestu oziroma v delovnem okolju. Večinoma gre za humoralno, redko celično preobčutljivost. Ker se pogosto pojavlja skupaj z alergijskim rinitisom, se uporablja tudi termin alergijski rinokonjunktivitis (9).

Alergeni, ki so pogosto povezani s pojavom poklicnega alergijskega konjunktivitisa, so alergeni rastlinskega in živalskega izvora, cerealijske, encimi, guma, lateks, morski sadeži, izocianati, lesni prah, inhidridi, kolofonija, barve, formaldehid, akrilate, kovine zdravila itd. Poklici, ki so povezani z nastankom alergijskega konjunktivitisa, so številni, tako se npr. lahko pojavlja pri pekarnarjih, mlinarjih, slaščičarjih, živinorejcih, poljedelcih, vrtnarjih, pri delavcih v industriji gume, plastike, tekstilni, kemični, živilski, kovinski industriji, frizerjih in številnih drugih poklicih (9, 10).

Tudi v primeru poklicnega alergijskega konjunktivitisa so kriterije za verifikacijo natančno opredeljeni v publikaciji Verifikacija poklicnih bolezni v Republiki Sloveniji I (9).

Kriteriji so sledeči:

1. potrjena diagnoza alergijskega konjunktivitisa;
2. povezovanje alergijskega konjunktivitisa z izpostavljenostjo na delovnem mestu;
 - 2.1. pozitivna delovna anamneza;
 - 2.2. ocena tveganja;
 - 2.3. diferencialno diagnostično izključeno nepoklicno vnetje očesnih veznic;
 - 2.4. pozitivni testi specifičnega IgE odziva: kožni vbodni testi, zvišani specifični IgE v serumu;
 - 2.5. najnižja intenziteta izpostavljenosti: ni opredeljena, ker ni neposredne zveze odmerek-učinek;
 - 2.6. najkrajše trajanje izpostavljenosti: od nekaj tednov do nekaj mesecev (let);
 - 2.7. latentna doba (čas od trenutka zadnje izpostavljenosti vzročnemu dejavniku do pojava alergijskega rinitisa): tri dni;
 - 2.8. indukcijska doba (najkrajši čas od začetka izpostavljenosti vzročnemu dejavniku do pojava alergijskega rinitisa): 1–5 let (9).

Zaključek

Čeprav so strokovni kriteriji za verifikacijo poklicnih alergijskih bolezni jasno opredeljeni, pa se poklicne alergijske bolezni v Sloveniji le redko odkrivajo in verificirajo. V praksi se največkrat postavi le sum na poklicno alergijsko bolezen, delavci pa se potem večinoma ne odločajo za postopek verifikacije. Razlog temu je predvsem nefunkcionalen sistem financiranja verifikacij poklicnih bolezni in tudi strah delavcev pred izgubo službe. V procesu odkrivanja in verifikacije poklicnih alergijskih bolezni je pomemben interdisciplinarni pristop ter sodelovanje specialistov medicine dela, prometa in športa s specialisti pulmologi, dermatologi, otorinolaringologi in okulisti, ter tudi sodelovanje z varnostnimi inženirji.

Literatura

1. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. Definition and classification of asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. Asthma in the workplace. New York: Marcel Dekker Inc., 1999a; p. 1-4
2. Chan-Yeung M, Malo JL. Tables of major inducers of occupational asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. Asthma in the workplace. New York: Marcel Dekker Inc, 1999; p. 683–720.
3. Dykewicz MS. Occupational Asthma: A practical Approach. Allergy and Asthma Proc. 2001; 22: 225–33.
4. Rabatin in Cowl. A Guide to the Diagnosis and Treatment of Occupational Asthma. Mayo Clin Proc 2001; 76: 633–40.
5. Tarlo SM, Chan-Yeung M. Occupational asthma. In: Rosenstock L, Cullen MR, Brodtkin CA, Redlich CA, eds. Textbook of Clinical Occupational and Environmental Medicine. 2nd ed. Philadelphia, Edinburgh, London, New York, St Luis, Sydney, Toronto: Elsevier Saunders; 2005. p. 291–308.
6. Franko A, Črnivec R, Dodič Fikfak M. Poklicna astma. Verifikacija poklicnih bolezni v Republiki Sloveniji 2009; 1–9.
7. Črnivec R, Janežič V, Dodič Fikfak M. Poklicne kožne bolezni. Verifikacija poklicnih bolezni v Republiki Sloveniji 2009; 1–17.
8. Črnivec R, Kos-Kržan J, Dodič Fikfak M. Poklicni alergijski rinitis. Verifikacija poklicnih bolezni v Republiki Sloveniji 2009; 1–12.
9. Črnivec R, Ptičar S, Dodič Fikfak M. Poklicni alergijski rinitis. Verifikacija poklicnih bolezni v Republiki Sloveniji 2009; 1–12.
10. Mušič E. Celotni alergeni. V: Alergijske bolezni oči. Alergološka in imunološka sekcija SZD. Oftalmološka sekcija SZD. Ljubljana, Slovenija; 2003.

Z DELOM POVEZANE BOLEZNI KOŽE

Tomaž Lunder, Dermatološka klinika, UKC Ljubljana

Z DELOM POVEZANE BOLEZNI ZGORNJIH DIHAL (POKLICNI RINITIS)

Klemen Jenko, Klinika za ORL in CFK, UKC Ljubljana

UVOD IN DEFINICIJA

Poklicne rinitise uvrščamo v skupino z delom povezanih rinitisov, kamor spadajo še rinitisi, ki se ob delu poslabšajo. Z rinitisi, ki se ob delu poslabšajo, mislimo na že predhodno prisotne rinitise, pri katerih do poslabšanja pride po izpostavljenosti na delovnem mestu.

Poklicni rinitis je vnetna bolezen nosu, za katero so značilni intermitentni ali perzistentni simptomi (nosna kongestija, kihanje, nosni izcedek, srbenje) in/ali spremenljivo zmanjšanje nosnega pretoka in/ali hipersekrecija zaradi vzrokov ali pogojev, ki jih lahko pripišemo določenemu delovnemu okolju in ne nastanejo zaradi dejavnikov, ki jih pripišemo zunanjemu okolju.

Kadar se rinitis nadaljuje v vnetje sluznice obnosnih votlin in se nosni obstrukciji, izcedku, kihanju in srbenju, pridružijo še glavobol in motnje voja, takrat govorimo o rinosinuzitisu. V zadnjem času zato predlagajo izraz poklicni rinosinuzitis. Ne obstaja sicer veliko podatkov o vplivu poklicnih dejavnikov na sluznico obnosnih votlin, je pa smiselno domnevati, da izpostavljenost poklicnim dejavnikom lahko vpliva tudi nanjo. Sluznica nosu in obnosnih votlin sta povezani anatomsko in imata podoben vnetni profil.

Ključno v definiciji je, da je rinitis vnetna bolezen in da obstaja vzročna povezava med izpostavljenostjo na delu in nastankom in razvojem bolezni.

Analogno s poklicno astmo je poklicni rinitis lahko alergijski ali nealergijski. Za alergijski poklicni rinitis je značilno, da se po izpostavitvi alergenu sproži imunološki mehanizem in da obstaja obdobje latence med časom prve izpostavitve in začetkom simptomov. Za nealergijske rinitise so značilni neimunološki mehanizmi in nastane po enkratni ali večkratni izpostavljenosti visokim koncentracijam dražilnega agensa. Obdobje latence ni značilno. Nealergijski poklicni rinitis, ki nastane po enkratni izpostavljenosti visoki koncentraciji dražilne snovi je znan kot sindrom reaktivne disfunkcije zgornjih dihal.

EPIDEMIOLOGIJA

Z delom povezani rinitisi so pogosti. Poklicni rinitis zaradi izpostavljenosti agensom z visoko molekularno maso (HMW) je trikrat pogostejši kot poklicna astma. Zelo pogost je z delom povezan rinitis zaradi izpostavljenosti multiplim dejavnikom, kar v 31-61%. Poklicni rinitis – rinosinuzitis je izrazito poddiagnosticirana bolezen, deloma zaradi trenutno nevalidiranih diagnostičnih testov in najverjetneje tudi zaradi bolnikov, ki ne poročajo o svojih težavah.

AGENSI DELOVNEGA OKOLJA

Sluznica nosu je stalno izpostavljena različnim snovem v zraku okolja, vključno z inhalacijskimi alergeni ter tudi zračnim polutantom in številnim snovem, ki jih najdemo v delovnem okolju. Dihala so primarna tarča za različne z delom povezane snovi; prah, pline, dim in izparine. Odvisno od količine in fizikalno kemijskih lastnosti, te snovi povzročajo draženje, korozivne spremembe in/ali preobčutljivost respiratorne sluznice.

Antigeni ki povzročajo poklicni alergijski rinitis niso omejeni samo na delovno okolje.

Alergijska reakcija poteka večinoma po tipu I po Coombsu in Gellu, možni sta tudi reakciji tipa IV in III.

Poklicne agense delimo na tiste z visoko molekularno maso > 5 kDa (HMW) in tiste z nizko molekularno maso < 5 kDa (LMW). HMW agensi so živalski in rastlinski proteini ter encimi. HMW agensi povzročajo vnetje v dihalih preko senzibilizacije značilne za pogoste običajne alergene, torej preko Th-2 odziva. LMW agensi sami po sebi niso imunogeni. Nekateri lahko delujejo kot hapteni in konjugirajo s keratinom ali albuminom. Ti haptens-beljakovinski kompleksi sprožijo imunski odziv, ki gre lahko v smeri IgE odziva (soli platine, kisli anhidridi) ali pa ne (akrilati). Kožni vbodni testi za LMW agense so torej lahko pozitivni ali negativni.

Simptomi so v obeh primerih lahko zelo podobni. LMW agensi običajno sprožijo Th-1 in Th-2 odziv, kar se odraža s prisotnostjo različnih vnetnih celic in znaki remodelacije dihalnih poti. LMW agensi lahko torej podobno kot HMW sprožijo senzibilizacijo, za katero je značilno obdobje tednov ali let med začetkom izpostavljenosti in razvojem simptomov. V primeru da delujejo kot dražilci pa obdobja latence ni. Dražilni učinek je bolj pogost pri izpostavljenosti višjim koncentracijam, vendar je znano, da ima tudi dolgotrajna izpostavljenost nižjim koncentracijam

lahko podoben učinek. Iritativni učinek se začne z vzdraženjem kemoreceptorjev, kar sproži centralni refleks kašlja in obenem lokalni aksonski refleks s sproščanjem neuropeptidov (substancja P), ki z aktivacijo receptorjev na žilah, žlezah in vnetnih celicah povzročijo nevrogeno vnetje.

POKLICNI RINITIS IN POKLICNA ASTMA

Poklicni rinitis je pogosto povezan s poklicno astmo. Simptomi zgornjih dihal so prisotni pri do 92% bolnikov s poklicno astmo. Simptomi zgornjih dihal se pojavijo pred nastankom astme pri 58% bolnikov pri katerih poklicno astmo povzročajo HMW agensi in pri 25% tistih z LMW agensi. Podatkov o številu bolnikov, ki imajo samo rinitis brez astme, nimamo. Poklicni rinitis lahko smatramo za napovedni dejavnik za razvoj poklicne astme. Prvi dogodek pred nastankom poklicne astme in rinitisa je senzibilizacija za poklicne alergene. Simptomi rinitisa so večinoma prisotni pred nastankom astme. Preprečitev senzibilizacije in zgodnja prepoznavna poklicnega rinitisa sta zato ključna dejavnika v preventivi z delom povezane astme. Večjo možnost za razvoj poklicnega rinitisa in astme pripisujejo osebam, ki so v mladosti imele eno od nepoklicnih oblik te bolezni. Pri osebah, ki so že preobčutljive na nepoklicne alergene, so opazili višjo stopnjo senzibilizacije za poklicne alergene. Pri atopikih so v posameznih primerih, ob izpostavljenosti visokim koncentracijam poklicnih alergenov, opazili tudi višji odstotek tistih, ki bodo dobili z delom povezane simptome. Večina atopikov seveda nikoli ne bo razvila senzibilizacije za poklicne alergene ali simptomov poklicnega rinitisa.

Za preventivo priporočajo pred nastopom dela oceno, ki vključuje anamnezo, posebej pozorno za atopijo, že znan rinitis ali astmo, splošen pregled ter spirometrijo. Pri osebah s simptomi astme ali alergije svetujejo alergološko testiranje. Atopija ne sme predstavljati ovire za določeno poklicno usmeritev. Atopija je namreč zelo pogosta in ne predstavlja dobre metode za odkrivanje tistih, ki bodo razvili poklicni rinitis ali astmo. Atopija predstavlja le relativno večje tveganje, absolutno večje tveganje pa predstavljajo pogoji na delu. Izboljšanje delovnega okolja je torej ključni dejavnik, še posebej pri osebah, ki imajo večje tveganje za razvoj alergijskih poklicnih bolezni dihal.

PREVENTIVA

- Primarna preventiva se mora osredotočiti na zmanjšanje izpostavljenosti potencialnim senzibilizirajočim agensom.
- Identifikacija in izključevanje bolj občutljivih posameznikov, ob tako pogosti prisotnosti atopije v splošni populaciji ni priporočljivo. Izključevanje atopikov iz del kjer je možen stik s HMW agensi ni priporočljivo in je diskriminatorno. Potrebno pa je izobraževanje o možnosti senzibilizacije na delovnem mestu.
- Kontrolni programi, ki omogočajo zgodnje odkrivanje poklicnega rinitisa naj vključujejo periodično uporabo vprašalnikov in če je možno tudi imunološke teste. Kontrolni programi se osredotočajo na delavce v prvih 2 do prvih 5 let po izpostavitvi.
- Potrebna je zgodnja napotitev senzibiliziranih ali simptomatskih delavcev na nosne provokacijske teste (NPT).
- Pri vseh bolnikih s poklicnim rinitisom moramo skrbno oceniti možnost poklicne astme.

DIAGNOZA

Postavitev diagnoze poklicne bolezni zgornjih dihal je velik izziv. Najpomembneje je, da pomislimo na možnost poklicne izpostavljenosti pri bolnikih s kronično boleznijo zgornjih

dihal. Izcedek iz nosu, nosna obstrukcija, kihanje, srbenje in krvavitev iz nosu, ki jih lahko povežemo s specifično izpostavljenostjo na delu, nakazujejo na možnost poklicnega rinitisa. Dodatne težave z občutkom tiščanja, zatekanjem sluzi nazaj v žrelo in motnje voha pa so značilne za poklicni rinosinuzitis.

Anamneza vključuje podatke o pojavu, vrsti in trajanju simptomov v povezavi z delom in morebitnem izboljšanju simptomov med vikendom in počitnicami. Glede na veliko pogostost simptomov zgornjih dihal v splošni populaciji so za potrditev poklicne etiologije potrebni dodatni testi.

Prvi korak je izključitev drugih pogostih vzrokov in sicer lokalnih (ukrivljena nosna pregrada, ozka nosna valvula) in morebitne alergije na druge pogoste alergene. Direktn pregled s sprednjo rinoskopijo ali endoskopijo omogoča, da izključimo drugo patologijo, ki lahko daje podobne simptome kot rinitis ali pa znatno prispeva k teži simptomov rinitisa. Ob pregledu sicer ne moremo odkriti znakov, ki bi bili značilni za poklicni rinitis.

Druga metoda je metoda umaknitve z dela in vrnitve na delo. Bolnika ocenimo nekaj tednov po umiku z delovnega mesta in nato ponovno nekaj tednov po vrnitvi na delovno mesto. Kadar so simptomi zgornjih dihal povezani z izpostavitvijo HMW agensom na delovnem mestu, lahko senzibilizacijo odkrijemo s kožnimi vbodnimi testi ali z določitvijo specifičnih IgE v serumu. Ker LMW agensi vedno ne povzročijo tvorbe IgE, takšen način odkrivanja zanje ni dober.

V primeru HMW agensov moramo pomisliti tudi na možnost lokalnega alergijskega rinitisa. Na možnost poklicnega alergijskega rinitisa moramo pomisliti torej tudi pri osebah z jasno anamnezo poklicnega rinitisa in negativnimi imunološkimi testi tudi v primeru HMW agensov. Diagnoza v tem primeru temelji na nosnem provokacijskem testu (NPT) in prisotnosti sIgE v nosu. V pomoč nam je lahko še test aktivacije bazofilcev.

Vzročno povezavo med izpostavitvijo določenemu poklicnemu agensu in boleznijo zgornjih dihal lahko potrdimo z NPT s tem agensom. HMW agense na nosno sluznico apliciramo v obliki pršil ali kapljic. LMW agensi pogosto niso vodotopni in so potrebni drugi načini. Za LMW agense običajno uporabljamo metode, ki posnemajo izpostavljenost na delovnem mestu, vendar v kontroliranem okolju sobe za provokacijo in z merjenjem nosnega odziva. V določenih primerih, ko agensa ne moremo identificirati, ko obstajajo multipli agensi ali pa pogojev izpostavitve ne moremo poustvariti v laboratoriju, pride v poštev NPT v delovnem okolju. Nosni odziv merimo z lestvico za oceno nosnih simptomov, vizualno analogno skalo, meritvami nosne upornosti (rinomanometrija, maksimalni nosni inspiratorni pretok) in z oceno volumna in vnetne sestave nosnega izcedka. O NPT pri LMW agensih ni objavljenih veliko raziskav. Pri vseh manjka kontrolna skupina. Ovira je tudi pomanjkanje standardiziranih komercialno dostopnih ekstraktov za večino poklicnih, še posebej LMW agense.

Oceno nosnega vnetnega profila dobimo s krtačenjem nosne sluznice, izpirkom, izpihovanjem ali če je nosnega izcedka manj z lovljenjem na nosne tampone. Največ dokazov o oceni nosnega vnetja pri NPT je pri HMW agensih. Pri teh prevladuje eozinofilno vnetje s sproščanjem povezanih vnetnih mediatorjev (eozinofilni kationski protein). Pri LMW agensih so ugotovili eozinofilno in nevtrofilno vnetje, mieloperoksidazo, IL-8, triptazo in bolj splošne vnetne faktorje.

Nivo NO, čeprav povečan pri bolnikih s poklicnim in nepoklicnim rinitisom, še ni dovolj standardiziran test.

Za oceno nosnega pretoka lahko uporabimo rinomanometrijo, akustično rinomanometrijo ali maksimalni inspiratorni nosni pretok (PNIF). Velika variabilnost dobljenih vrednosti med posamezniki močno ovira uporabo teh metod v vsakdanji praksi. Po drugi strani pa dobra ponovljivost teh metod opravičuje njihovo uporabo pri NPT, kjer je bolnik hkrati tudi kontrolna oseba. Pri NPT vedno uporabimo negativno kontrolo s katero ugotovimo morebitno dražilno ali nespecifično hiperodzivnost. Za negativno kontrolo uporabljamo samo topilo za vodotopne agense, laktozo za agense v prahu in borov prah za negativno kontrolo ob testiranju z lesnim prahom.

NPT smatramo za pozitiven, če se pri rinomanometriji upor poveča za 100% ali če se PNIF zmanjša za 40% ali več.

Lažno negativne rezultate NPT lahko dobimo če smo izbrali napačen agens, če pogoji izpostavitve ne ustrezajo tistim na delovnem mestu, če je bolnik že dolgo umaknjen z dela ali če uporablja nosne kortikosteroide.

Najpogostejši razlog za lažno pozitivne rezultate je vpliv nosnega ciklusa. Drug možen razlog je nosna preobčutljivost, ki nastane ob predhodni izpostavitvi alergenom ali dražljivcem ali pa prebolevanje rinosinuzitisa.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje poklicnega rinitisa vključuje ustrezno terapijo, ki je lahko medikamentozna ali kirurška in intervencijo v delovno okolje. Intervencije v delovno okolje so prva linija ukrepanja pri obvladovanju poklicnega rinitisa. Pri bolnikih, ki so imeli poklicni rinitis v povprečju 10 let, so ugotovili, da samo terapija ni uspešna za obnovitev kvalitete življenja. Nujno je zmanjšanje ali prekinitev izpostavljenosti. Popolno prekinitev izpostavljenosti priporočajo za bolnike s poklicnim rinitisom pri katerih ugotovimo nespecifično bronhialno hiperodzivnost in pri njih obstaja možnost razvoja poklicne astme in pri bolnikih pri katerih obstaja možnost, da se jim znotraj organizacije najde ustrezno delovno mesto. Pri drugih bolnikih so ukrepi za zmanjšanje izpostavljenosti razumna alternativa.

LITERATURA:

1. Dobashi K, Akiyama K, Usami A, et al. Japanese Guideline for Occupational Allergic Diseases 2014. *Allergol Int.* 2014 Sep;63(3):421-42.
2. Moscato G, Rolla G, Siracusa A. Occupational rhinitis: consensus on diagnosis and medicolegal implications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Feb;19(1):36-42.
3. Ameille J, Hamelin K, Andujar P, et al. Occupational asthma and occupational rhinitis: the united airways disease model revisited. *Occup Environ Med.* 2013 Jul;70(7):471-5.
4. Moscato G, Pala G, Boillat MA, et al. EAACI position paper: prevention of work-related respiratory allergies among pre-apprentices or apprentices and young workers. *Allergy.* 2011 Sep;66(9):1164-73.
5. Hox V, Steelant B, Fokkens W, Nemery B, Hellings PW. Occupational upper airway disease: how work affects the nose. *Allergy.* 2014 Mar;69(3):282-91.
6. Moscato G, Vandenplas O, Van Wijk RG, et al. EAACI position paper on occupational rhinitis. *Respir Res.* 2009 Mar 3;10:16.
7. Gómez F, Rondón C, Salas M, Campo P. Local allergic rhinitis: mechanisms, diagnosis and relevance for occupational rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015 Apr;15(2):111-6.
8. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sánchez MC, et al. Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(1):1-12; quiz follow 12.

PREOBČUTLJIVOSTNI PNEVMONITIS KOT POKLICNA BOLEZEN

Katarina Osolnik, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

UVOD

Preobčutljivostni pnevmonitis je pljučna bolezen, ki jo označujeta dispneja in kašelj, oba pa sta posledici vdihovanja antigena za katerega je bolnik senzibiliziran. V poteku bolezni ločimo akutno in subakutno fazo, ki sta običajno najaktivnejši fazi v poteku bolezni in lahko, če bolnika ne umaknemo antigenu, vodita v kronično fazo, le ta pa lahko tudi do terminalne pljučne fibroze (1).

ZGODOVINA

Bolezen je bila prvič opisana v začetku 18.stoletja pri sejalcih in merilcih semen. Farmerska pljuča so prvič opisali v Angliji leta 1932, temu opisu so sledila številna poročila o preobčutljivostnih pnevmonitisih povzročenih z različnimi antigeni.

EPIDEMIOLOGIJA

O epidemioloških podatkih težko govorimo, ker je pojavnost bolezni odvisna od lokalnih razmer: prisotnosti in koncentracije antigenov, ki bolezen povzročajo. Za Slovenijo epidemioloških podatkov nimamo. Po svetu ocenjujejo, da letna incidenca, ki se sicer močno razlikuje med posameznimi regijami, v povprečju ne presega 1/100000 prebivalcev (2,3,4).

ETIOLOGIJA

Trenutno poročajo o več kot 200 antigenih, ki so lahko vpleteni kot povzročitelji preobčutljivostnega pnevmonitisa. V večini so to proteini ali glikoproteini, lahko pa tudi spojine nizke molekularne teže ali zdravila. Najpogostejša mesta izpostavljenosti so domače okolje, delovna mesta in prostočasne aktivnosti. Kljub znanemu dejstvu, da je potrebno v iskanje vzroka bolezni vložiti veliko truda, saj je edino vzročno zdravljenje umaknitev antigenu, ostaja delež vzročno nepojasnjenih primerov med 20 in 63% (5).

PATOGENEZA

Imunski odziv proti ponavljajočim izpostavitvam antigenom (mikroorganizmi, beljakovine, kemikalije majhne molekulske mase v vdihanem zraku) pri, za to, genetsko predisponiranih oseb, je vzrok za klinično sliko: aktivacija humoralnega imunskega odziva z nastajanjem protiteles in odlaganjem imunskih kompleksov je značilnost akutne oblike. Simptomi so posledica tvorbe imunskih kompleksov s prehodno levkocitozo v krvi, povišanimi parametri vnetja in porabo komplementa. Vpleten je tudi celični imunski odziv z granulomskim vnetjem in tendenca k fibroziranju pri kronični napredujoči obliki bolezni. Genetska predispozicija ima pomembno vlogo v patogenezi: samo 15% izpostavljenih oseb zboli. Poznano je, da je tip imunske reakcije odvisen tudi od vrste antigena in prisotnih sočasnih dejavnikov: imunski odgovor se s staranjem spreminja, nanj vpliva tudi izpostavljenost vplivom okolja (druge škodljivosti v vdihanem zraku).

DIAGNOSTIKA

Anamneza in klinični slika, rentgenska slika in izvid visokoločljivostnega CT, meritev pljučne funkcije z obvezno difuzijsko kapaciteto, ob sumu na prizadetost malih dihalnih poti tudi pletizmografijo ter ob za preobčutljivostni pnevmonitis suspektnih ugotovkih opravljenih predhodnih preiskav tudi bronhoskopija z bronhoalveolarnim izpirkom (BAL) in bronhoskopsko pljučno biopsijo so preiskave, ki morajo biti ob upoštevanju tega zaporedja opravljene. Prisotnost fibroze v histoloških preparatih ali na HRCT je napovedni dejavnik večje umrljivosti (6).

Klinični pomen BAL pri preobčutljivostnem pnevmonitisu: odsotnost limfocitoze v BAL izključuje EABA, z BAL ni mogoče ločiti simptomatske oblike bolezni od subklinične pri posameznem bolniku, spremembe v BAL, v primerih sledenja bolnika, so dokaz še trajajoče izpostavljenosti antigenu.

Histološki ugotovki, ki jih lahko pričakujemo: intersticijsko vnetje, hiperplazija pneumocitov II, spremembe nespecifične, vendar združljive z možnostjo preobčutljivostnega pnevmonitisa, prisotnost slabo formiranih granulomov, ki pa ni sinonim za preobčutljivostni pnevmonitis. Ugotovitev vzročnega antigena je ključna, ne samo za diagnozo, pač pa tudi prognozo, ki se ob popolni umaknitvi antigenu bistveno izboljša.

K identifikaciji antigena pristopamo stopenjsko: natančna poklicna anamneza, poizvedbe o možnih izpostavljenostih v domačem okolju, prstočasnih aktivnostih. Pri tem si lahko pomagamo z vprašalniki. Sledi določitev precipitinov: ob zavedanju, da zboli samo manjšina izpostavljenih; torej je senzibilizacija - prisotnost slgG samo dokaz izpostavljenosti alergenu: 50% zdravih rejcev ptičev, 10-54% zdravih kmetov in ne pomeni diagnoze (7). Pri verjetni diagnozi: negativen izvid ne izključuje preobčutljivostnega pnevmonitisa. Določitev precipitinov ne more biti presejalni test.

V tabeli so navedene določitve slgG na Kliniki GOLNIK v letih 2009-2013:

Antigen	Št. določitev	Št. pozitivnih	%
Aspergillus fumig.	1180	234	19,8
Theroactinomyces v	976	31	3,1
Mycropolyspora f	954	109	11,4
Candida albicans	1066	56	5,2
Perje kokoši	661	54	8,1
Perje kanarčka	496	38	7,6
Meš. perja golobov	559	191	34,1
Meš. perja papig	533	85	15,9
TDI izocianati	144	8	5,5

Provokacijski test je smiseln le v primeru, če nismo prepričani v diagnozo. V praksi takemu bolniku naročimo, naj pride v našo obravnavo prvih 48 ur po začetku simptomov. Izmerimo mu pljučno funkcijo, naredimo krvne analize (kompletno krvno sliko, CRP) in po presoji opravimo tudi bronhoskopijo z bronhoalveolarnim izpirkom ter bronhoskopsko pljučno biopsijo.

PROGNOZA

Akutna oblika preobčutljivostnega pnevmonitisa je popolnoma ozdravljiva. Kronična izpostavljenost alergenu lahko vodi v pljučno fibrozo. Kronična progresivna oblika preobčutljivostnega pnevmonitisa ima najslabšo prognozo s 5-letnim preživetjem manj kot tretjine bolnikov.

ZDRAVLJENJE

Umaknitev alergenu je glavno in edino etiološko zdravljenje. V akutnih in subakutnih fazah bolezni in ob možnosti popolne umaknitve alergenu je to lahko ob kliničnem spremljanju zadosten ukrep. Pri kronični fazi bolezni to ne zadostuje.

Pri kroničnih, pozno odkritih in napredujočih oblikah bolezni je potrebna sistemska protivnetna terapija z glukokortikoidi, v napreduvalih fazah bolezni lahko tudi presaditev pljuč.

ZAKLJUČEK

Postavitev diagnoze preobčutljivostnega pnevmonitisa temelji na združitvi klinične slike, radioloških, funkcionalnih in patoloških ugotovitev, ter upoštevanju izpostavitve Ag, omogoča prognoziranje, narekuje terapevtsko ukrepanje, zmanjša negotovost, ob upoštevanju razlik v specifičnosti histopatološke in HRCT diagnoze, zato je v toku obravnave nujna klinično-radiološko-patološka korelacija. Med obravnavanimi bolniki na Intersticijskem konziliju na Golniku je 20% bolnikov z diagnozo preobčutljivostnega pnevmonitisa. V kontekstu možne poklicne geneze bolezni natančno postavljena diagnoza utemeljuje nadaljnje ukrepanje na različnih nivojih priznavanja z zakoni zagotovljenih pravic.

Potrebujemo dodatne raziskave za razumevanje, zakaj se bolezen razvije samo pri manjšini izpostavljenih oseb in zakaj pri posameznikih bolezen napreduje tudi v primerih brez ponovne izpostavitve vzročnim antigenom.

LITERATURA

1. Selman. Hypersensitivity pneumonitis. In: Schwarz MI, King TE Jr, editors. Interstitial lung disease, 3rd ed. Hamilton, BC: Decker Inc.; 1998. p. 393–422
2. Lacasse et al, Study Group Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:952–958.
3. Hyldgaard et al. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med.* 2014 May;108(5):793-9.
4. Hanak et. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin Proc.* 2007 Jul;82(7):812-6.
5. Fernández Pérez et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2013 Nov;144(5):1644-51.
6. Costabel U, Bonella F, Guzman J.: Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med.* 2012 Mar;33(1):151-63.
7. Erkinjuntti. *Allergy* 1999;54:1181.

POKLICNA ASTMA

Sabina Škr gat, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Uvodna beseda

Prava frekvenca pojavljanja poklicne astme ni znana. Drži pa, da je poročanje o primerih verjetno nepopolno in prenizko. Po nekaterih ocenah naj bi poklicna astma predstavljala 9-15% primerov astme, ki se pojavi v odrasli dobi. Je najpogostejša bolezen pljuč zaradi industrije v razvitem svetu.

Po priporočilu britanskih smernic za obravnavo astme je potrebno pri vseh bolnikih z novo nastalo astmo v odrasli dobi misliti na poklicno okolje. Prav tako obravnavamo ponovno pojavitev astme pri odraslem, ki je predhodno po otroški dobi izzvenela.

Etiološko se v poklicno astmo vpleta več sto agensov/snovi, stalno poročajo o novih.

Najpogosteje poročane snovi so izocianati, moka, prah žitnih zrn, kolofonija, lateks, živali, aldehidi in lesni prah.

Imunsko sprožena poklicna astma

Poklicna astma je lahko nastane zaradi dejavnika na delovnem mestu, ki v telesu sproži specifični imunski mehanizem. Poklicni alergeni (sensitizers) so pogosto visokomolekularni (preko 10 kD) proteini ali glikopeptidi, ki lahko povzročijo nastajanje specifičnih IgE protiteles. Ko se oseba enkrat senzibilizira, lahko že majhne izpostavitve tem agensom povzročajo simptome astme, rinitisa in konjunktivitisa.

Nizkomolekularni poklicni alergeni prav tako lahko povzročijo senzibilizacijo (sensitisation), vendar so le redki primeri povezani z nastajanjem specifičnih IgE protiteles. Taki so opisi pri izpostavitvi solem platine, niklja kroma in kobalta, kislim anhidridom in nekaterim barvilom pri barvanju takstila. Velika večina nizkomolekularnih poklicnih alergenov pa inducira astmo preko mehanizmov, ki niso popolnoma jasni. Malomolekularni alergeni niso kompletni alergeni ampak hapteni. Hapteni se v telesu bolnika združijo s proteini in šele nato pridobijo lastnosti funkcionalnega antigena.

Neimunska, iritativno sprožena astma

V tem primeru se pravi imunski odziv ne zgodi. Leta 1985 se je za hudo obliko iritativne astme uvedel izraz RADS (reactive airways dysfunction syndrome). Kasneje so te kriterije modificirali v manj stroge, vendar s tudi manj diagnostične zanesljivosti.

Kriteriji RADS	Modificirani RADS kriteriji
Novo nastala astma	Novo nastala astma ali astma v otroštvu
Pričetek simptomov po enkratni in intenzivni izpostavitvi dražljivcem	Pričetek simptomov po enkratni ali večkratni intenzivni izpostavitvi dražljivcem
Pričetek simptomov znotraj 24 ur	Simptomi se lahko pričnejo več kot 24 ur po izpostavitvi
Izpostavitve visokim koncentracijam plina, dima, aerosomom z znano iritativno funkcijo	Izpostavitve dražljivcem vključuje dražljivi prah (npr. po zrušenju World Trade Center)
Preodzivnost dihalnih poti ali reverzibilne obstrukcija	
Trajanje simptomov več kot 3 mesece	
Predhodno brez simptomov bolezni dihalnih poti	Predhodno bolezen dihalnih poti težko izključiti

Diagnoza

1. Ocena tveganja za poklicno astmo pri osebi z novo nastalo astmo. Bolje je bolnike vprašati kako je s simptomi, ko niso na delu. Pri vprašanju kako je s simptomi v dneh ko so na delu lahko dobimo izkrivljeno informacijo, saj se simptomi lahko pojavijo po nekaj urah ali takrat ko je bolnik že doma.

2. Prikaza senzibilizacije za poklicni alergen zaradi lažno pozitivnih in lažno negativnih izidov testiranja ne moremo uporabljati v postopku diagnosticiranja poklicne astme. Diagnozo poklicne astme moramo postaviti s pomočjo drugih kriterijev. Seveda pa nudijo alergološki testi pomembno pomoč pri obravnavanju bolnika s poklicno astmo.
3. Postopek dokazovanja oz opredeljevanja do astme s funkcionalnimi testi kot velja v dogovorjenih algoritmičnih postavljanja diagnoze astme (pulmolog).
4. Uporaba ePEF
5. Specifični bronhialni provokacijski testi

Zdravljenje

Cilj je najti vzročno povezanost med respiratornimi simptomi in delovnim okoljem ter bolnika iz tega okolja odstraniti. Zgodnja diagnoza in umik iz delovnega okolja sta najpomembnejša za ugoden izid zdravljenja. Kaže, da imajo bolniki, ki ostanejo na istem delovnem mestu več kot eno leto po začetku simptomov, slabšo prognozo v primerjavi s tistimi, ki so bili odstranjeni pravočasno.

Prognoza bolezni

Simptomi astme in bronhialne preodzivnosti vztrajajo pri okoli 70% bolnikov s poklicno astmo tudi več let po odstranitvi iz delovnega okolja. Izzid je boljši, če bolnika umaknemo iz okolja čim prej in astma še ni huda. Prav tako je izid ugodnejši, če bolnika popolnoma umaknemo in ne samo zmanjšamo izpostavitvev neugodnim vplivom delovnega mesta.

Literatura

1. Tarlo SM, Lemiére C. Occupational asthma. N Engl J Med 2014;370:640-9.
2. British guideline on the management of asthma 2014.

FUNKCIJSKA DIAGNOSTIKA POKLICNIH ALERGIJSKIH BOLEZNI DIHAL

Eva Topole, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

ANAFILAKSIJA KOT Z DELOM POVEZANA BOLEZEN

Mitja Košnik, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Značilnosti poklicne anafilaksije

Anafilaksija je težka sistemska alergijska reakcija, ki ogroža življenje (1). Pogosti vzroki anafilaksije so piki žuželk, hrana, zdravila in lateks. Isti alergeni so tudi razlog poklicne anafilaksije (2). Poklicna izpostavljenost se od anafilaksije domačega okolja razlikuje v intenzivnosti in načinu vstopa alergena v telo.

Poklicna anafilaksija nastane zaradi senzibilizacije z alergenom, ki je prisoten na delovnem mestu (3,4). Večina anafilaksij, ki se zgodijo na delovnem mestu, je poklicnih anafilaksija, Seveda se na delovnem mestu lahko zgodi nepoklicna anafilaksija, na primer če delavec malica živilo, za katero je preobčutljiv. Po drugi strani se poklicna anafilaksija lahko manifestira tudi izven delovnega mesta. Na primer zdravstveni delavec, ki se je na delovnem mestu senzibiliziral z lateksom, doživi anafilaksijo med zdravstvenim posegom na sebi. Ni nujno, da se pri poklicni anafilaksiji senzibilizacija dogodi na delovnem mestu. Senzibilizacija iz domačega okolja, ki se manifestira z anafilaksijo pa na delovnem mestu, je na primer pik kožekrilca, senzibilizacija s klopi in reakcija po stiku z rdečim mesom, senzibilizacija s cvetnim prahom in reakcija po stiku z navzkrižno reagirajočo hrano, senzibilizacija s pršico in reakcija po stiku z mehkužci, senzibilizacija s sadjem in reakcija ob stiku z lateksom...

Včasih je za manifestacijo anafilaksije potreben dodatni dejavnik, na primer telesna aktivnost, kar je še dodatni dejavnik tveganja, ki je pogost na delovnem mestu.

Pot vnosa: pri poklicni anafilaksiji hrana ali zdravila lahko izzovejo reakcijo preko vdihovanja ali vstopa preko kože. Pogosti so tudi ugriza živali ali vbod z iglo. Pogostost izpostavitve alergenu je na delovnem mestu večja kot v domačem okolju.

Dejavnik tveganja za poklicno senzibilizacijo, ki se manifestira z anafilaksijo, je dermatitis rok. Večina oseb s poklicno anafilaksijo po zdravilih (medicinske sestre, ki pripravljajo antibiotike), je imelo hkraten dermatitis rok (3).

Za postavitev diagnoze poklicna anafilaksija je potrebno potrditi diagnozo anafilaksije (koristi pregled dokumentacije obravnave akutne epizode, meritev triptaze med akutno epizodo) in dokazati vzročno povezavo z alergenom iz delovnega mesta. Diferencialno diagnostično pridejo v poštev urtikarija, astma, psihogene reakcije, kolaps, mastocitoza...

Osnovni terapevtski pristop je odstranitev možnosti za stik z alergenom. Kadar vzrok anafilaksije na delovnem mestu ni identificiran, ali kadar je izpostavljenost alergenu še vedno velika, naj ima bolnik pri sebi dva EpiPena (3).

Pomembna je zgodnja prepoznavna delavcev, pri katerih se lahko zgodi anafilaksija, torej zaznati blažje reakcije po stiku s poklicnim alergenom (urtikarija, astma). Skrining senzibilizacije pred zaposlitvijo pa ni primeren, ker je prisotnost specifičnih IgE protiteles zelo pogosta v splošni zdravi populaciji. Kar 40% zdravih ljudi ima zaznavna sIgE proti strupom žuželk (5). Velikokrat so testi pozitivni zaradi prisotnosti klinično nepomembnih protiteles proti ogljikohidratnim epitopom.

Anafilaksija zaradi pikov žuželk

Poklici, kjer je velika izpostavljenost pikom kožekrilcev, so kmetovanje, gozdarjenje, čebelarstvo, pobiranje smeti, zidarstvo, vožnja tovornjakov, gasilci. Skoraj polovica oseb, ki so imeli anafilaksijo in delajo v teh poklicih, je pik doživelo na delovnem mestu (6). Kar tretjina alergičnih iz teh poklicev je imela probleme z delovnim mestom: ali so zamenjali delo, spremenili delovne naloge ali pa bili finančno prikrajšani. Poklicne čebelarje, ki so imeli anafilaksijo po piku čebele, se zdravi z imunoterapijo z večjim vzdrževalnim odmerkom (200 mikrogramov) celotno obdobje, ko so poklicno dejavni.

Delavci zaposleni v rastlinjakih lahko razvijejo anafilaksijo zaradi pikov čmrljev. V domačem okolju so reakcije po pikih čmrljev posledica navzkrižne alergije s strupom čebel. Delavci v rastlinjakih pa so senzibilizirani s epitopi, ki so specifični za strup čmrlja. Fosfolipazi obeh strupov imata le 55% homolognost, zato je imunoterapija s čebeljim strupom osebe, ki je primarno senzibilizirana s strupom čmrlja, lahko neučinkovita (7,8).

Anafilaksija zaradi alergenov živali

Anafilaksija je lahko posledica ugriza laboratorijske živali (miš, podgana, hrček...). Opisane so anafilaktične reakcije po ugrizih klopotcev. 40% delavcev, ki je imeli alergijsko urtikarijo po stiku z borovim prelcem, je občasno dobilo tudi anafilaksijo. Anafilaksija po ugrizih strupenih kač je verjetno eden od razlogov za smrtni izid ugriza kače. V Avstraliji so ugotovili anafilaksijo pri 6% pičenih. Kar 12% pa jih je z anafilaksijo reagiralo na kačji antiserum (9).

Anafilaksija zaradi hrane

Hrana povzroča anafilaksijo tako, da alergeni vstopijo preko poškodovane kože ali celo preko dihal. Poznani so primeri anafilaksije pri kuharjih zaradi ajde, anafilaksija pri pekovski astmi, mehkužcih (tudi pri voznikih tovornjakov, ki prevažajo morsko hrano).

Anafilaksija zaradi zdravil

Anafilaksijo lahko povzroči stik z antibiotiki, na primer medicinske sestre ali farmacevti, ki pripravljajo beta laktame (največkrat so to cefalosporini) parenteralno uporabo ali v farmacevtski industriji. Vstop alergena je lahko preko dihal. Lahko pa se zgodi senzibilizacija na delovnem mestu, anafilaksija po takrat, ko ta oseba dobi antibiotik kot bolnik. Opisan je primer medicinske sestre, alergične za cvetni prah trav, ki je razvila anafilaksijo, ko se je zbodla za iglo med pripravo injekcije za imunoterapijo (10). Anafilaksijo so opisali tudi pri rokovanju z laksativom psyllium.

Anafilaksija zaradi lateksa

Anafilaksija zaradi lateksa je med zdravstvenimi delavci relativno redka manifestacija senzibilizacije z lateksom. Ta se v zadnjih letih zmanjšuje zaradi ukrepov primarne preventive. Včasih senzibilizirana oseba razvije anafilakso medtem ko nosi rokavice iz lateksa. Je pa opisanih več primerov anafilaksije, ko je bil senzibiliziran zdravstveni delavec v stiku z lateksom kot pacient (operacija, ginekološki pregled) ali ko je jedel navzkrižno reagirajoče živilo (banana, kostanj, avokado, kivi, papaja).

Ostali razlogi za anafilaksijo

Anafilaksijo na delovnem mestu povzroča lahko tudi razkužilo klorheksidin, kovine (krom, iridij ter kobalt), insekticidi (piretrin), fungicidi (klorotalonil), barvila (parafenilendiamin in druga barvila za lase, amonijev persulfat), barve za tekstil. Zanimiv je opis frizerke, ki je dobila simptome rinitisa in urtikarijo ob delu s persulfatom, pri ko pa so ji popravljali zobe z zobnim cementom, ki je vseboval persulfat, je razvila anafilaksijo (11).

Literatura

1. Košnik M, Zidarn M, Glavnik V, Vesel T, Avčin T, Rotar-Pavlič D, Kokalj-Kokot M, Vajd, R, Zelinka M, Jereb M, Mežnar M, Novak-Jankovič V, Mušič P, Marčun R. Dogovor o obravnavi anafilaksije. Golnik: Alergološka in imunološka sekcija SZD, 2015.
2. Quirce S, Fiandor A. How should occupational anaphylaxis be investigated and managed? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:86-92.
3. Siracusa A, Folletti I, Gerth van Wijk R, Jeebhay MF, Moscato G, Quirce S, Raulf M, Ruëff F, Walusiak-Skorupa J, Whitaker P, Tarlo SM. Occupational anaphylaxis--an EAACI task force consensus statement. *Allergy* 2015;70:141-52.
4. Dobashi K, Akiyama K, Usami A, Yokozeki H, Ikezawa Z, Tsurikisawa N, Nakamura Y, Sato K, Okumura J. Japanese Guideline for Occupational Allergic Diseases 2014. *Allergol Int* 2014;63:421-42.
5. Sturm GJ, Schuster C, Kranzelbinder B, Wiednig M, Groselj-Strele A, Aberer W. Asymptomatic sensitization to Hymenoptera venom is related to total immunoglobulin E levels. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;148:261-4.
6. Paolucci G1, Folletti I1, Torén K2, Muzi G1, Murgia N2. Hymenoptera venom allergy: work disability and occupational impact of venom immunotherapy. *BMJ Open*. 2014 Aug 6;4(8):e005593.
7. Stern A1, Wüthrich B, Müllner G. Successful treatment of occupational allergy to bumblebee venom after failure with honeybee venom extract. *Allergy* 2000;55:88-91.
8. Cruz S, Vega A, Fernández S, Marqués L, Baltasar M, Alonso A, Jorro G, Moreno A, Sánchez-Morillas L, Miranda A, Soriano V, Fernández J, Guspi R; Hymenoptera Committee; Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology. Report from the Hymenoptera Committee of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology: immunotherapy with bumblebee venom. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:377-8.
9. Isbister GK, Brown SG; ASP Investigators. Bites in Australian snake handlers--Australian snakebite project (ASP-15). *QJM* 2012;105:1089-95.
10. Bandino ML, Tankersley MS. Anaphylaxis in an allergy immunotherapy extract-compounding technician after an extract needle stick. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:250-1.

11. Kleniewska A, Wiszniewska M, Krawczyk-Szulc P, Nowakowska-Świrta E, Walusiak-Skorupa J. Anaphylactic reaction in a hairdresser due to sensitization to persulphates. *Occup Med (Lond)* 2016 31.

IN-VITRO DIAGNOSTIKA SENZIBILIZACIJE S POKLICNIMI ALERGENI

Peter Korošec, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Dokazovanje specifičnih IgE protiteles za poklicne alergene

Velikomolekularni alergeni

Velikomolekularni alergeni imajo proteinsko osnovo in pogosto niso povezani samo z poklicnimi preobčutljivostnimi boleznimi, kot je najpogosteje primer lateksa. Pomembni so lahko različni živalski alergeni (npr. perje kokoši in gosi, konjska, kravja ali ovčja dlaka ali epitelij, sviloprejka), različna moke, hrana in semena (pšenična, ržena in ajdova moka, mleko v prahu, koruza, soja in bombažna semena), plesni (*Aspergillus* in *Penicillium*, lahko tudi *Alternaria*), raki ter ribe (slanik) in rastlinski produkti (lesni prah, arabik in guar gumi ter kana). Specifične IgE se lahko določa za posamezne alergene, lahko pa se testira tudi mešanico več različnih alergenov. V večini primerov je določanje IgE za velikomolekularne alergene visoko senzitivno, a ima omejeno specifičnost, saj je IgE senzibilizacija brez klinične simptomatike relativno pogosta. Precejšen delež teh alergenov je mogoče testirati v rutinskih alergoloških laboratorijih.

Malomolekularni alergeni

Malomolekularni alergeni so hapteni, ki se v telesu bolnika združijo z albumini in šele nato pridobijo lastnosti alergena, ki lahko sproži IgE odziv. Taki primeri so izocianat TDI, MDI in HDI, etilen oksid, ftalični, trimelitični metiltetrahidroftalični in heksahidroftalični anhidrid, formaldehid in kloramin T. Za veliko večino teh malomolekularnih alergenov izvajamo IgE testiranje v imunološkem laboratoriju klinike Golnik. Določanje specifičnih IgE za nizkomolekularne alergene ima nižjo senzitivnost kot v primeru velikomolekularnih alergenov, a nekoliko večjo specifičnost.

Rekombinantne in nativne komponente

Rekombinantni alergeni so se v zadnjem času obsežno testirali na več poklicnih alergijskih modelih, kot so alergije za lateks, pekovska astme in alergije za laboratorijske živali (1). Pri alergijah za lateks se je testiranje z rekombinantnimi alergeni lateksa (Tabela 1, <http://www.alergen.org>) pokazalo klinično uporabno. Ti rekombinantni alergeni so se zato že vključili v diagnostični algoritem (Fig 1). Ključni za ta algoritem so Hev b 1, Hev b 3, Hev b 5 in Hev b 6 (2). Tako dobri rezultati pa se niso pokazali na modelu pekovske astme. Bolniki s pekovsko astmo imajo namreč zelo različne profile IgE senzibilizacije za različne rekombinantne alergene moke (25 alergenov od Tri a 18 do Tri a 45) in noben od njih se ni pokazal za poglavitnega (1,3,4) (Tabela 2, <http://www.alergen.org>). Tako je določanje sIgE proti celotnem alergenu npr. pšenične moke še zmeraj najboljša diagnostična opcija, ki ima visoko senzitivnost, a nizko specifičnost. V primeru pekovske astme je možna uporaba rekombinantnih alergenov predvsem za ločevanje navzkrižne senzibilizacije s pelodom trav oziroma v primeru suma alergije za hrano rastlinskega izvora (3). Pri alergijah za laboratorijske živali pa sta pomembna predvsem inhalacijska alergena: mišji Mus m 1 in podganji Rat n 1. Glede nativnih komponent se uporabljajo predvsem določeni encimi, kot so recimo alkalase, makatase, savinase in alfa amilaza, ki se nahajajo v pralnih praških in detergentih, ter encimi, ki se uporabljajo v prehranbeni, kozmetični in farmacevtski industriji, kot sta na primer papain (Car p 1) in lizocim (nGal d 4)

Specifične IgE za rekombinantni alergen lahko določamo posamezno, lahko pa na nivoju mikromreže (ISAC "alergo čip"), kjer se istočasna ugotavlja senzibilizacija za 112 komponent. V imunološkem laboratoriju klinike Golnik testiramo vse poglavitne rekombinantne alergene lateksa, določene rekombinantne alergene pšenične moke in poglavitna alergena, povezana z preobčutljivostjo za laboratorijske živali, ter določen encime. Izvajamo pa tudi ugotavljanje širokega IgE senzibilizacijskega profila z ISAC mikromrežo.

Tabela 1: Alergeni lateksa in njihova relevantnost (<http://www.alergen.org>)

Latex allergen ^{*1}	Molecular weight (kDa)	Protein name, biological function or physiological role	Significance as allergen
Hev b 1	14	Rubber elongation factor	Major allergen for SB ^{*3}
Hev b 2	34	β -1,3-Glucanase	(Major) allergen ^{*4}
Hev b 3	24	Small rubber particle proteins	Major allergen for SB ^{*3}
Hev b 4	53–55	Lecithinase homologue	Minor allergen
Hev b 5	16	Acidic structural protein	Major allergen for HCW ^{*2} as well as for SB ^{*3}
Hev b 6	20	Prohevein (precursor of Hevein Hev b 6.02)	Major allergen for HCW ^{*2} and SB ^{*3} (the dominant IgE-binding epitope is Hev b 6.02)
Hev b 7	44	Patatin-like protein (esterase) from latex-B and C-serum	Minor allergen
Hev b 8	14	Profilin (actin-binding protein)	Minor allergen
Hev b 9	51	Enolase	Minor allergen
Hev b 10	26	Manganese superoxide dismutase	Minor allergen
Hev b 11	30	Class I chitinase	Minor allergen
Hev b 12	9	Nonspecific lipid-transfer protein	Minor allergen
Hev b 13	42	Esterase	(Major) allergen ^{*4}
Hev b 14	30	Hevamin	Minor allergen
Hev b 15	7.5	Serine protease inhibitor	Minor allergen

<http://www.allergen.org>, according to October 2015.

^{*1}Allergen names according to WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee; IUIS = International Union of Immunological Societies.

^{*2}HCW, healthcare workers.

^{*3}SB, spina bifida.

^{*4}Relevance under discussion; information from www.allergene.org.

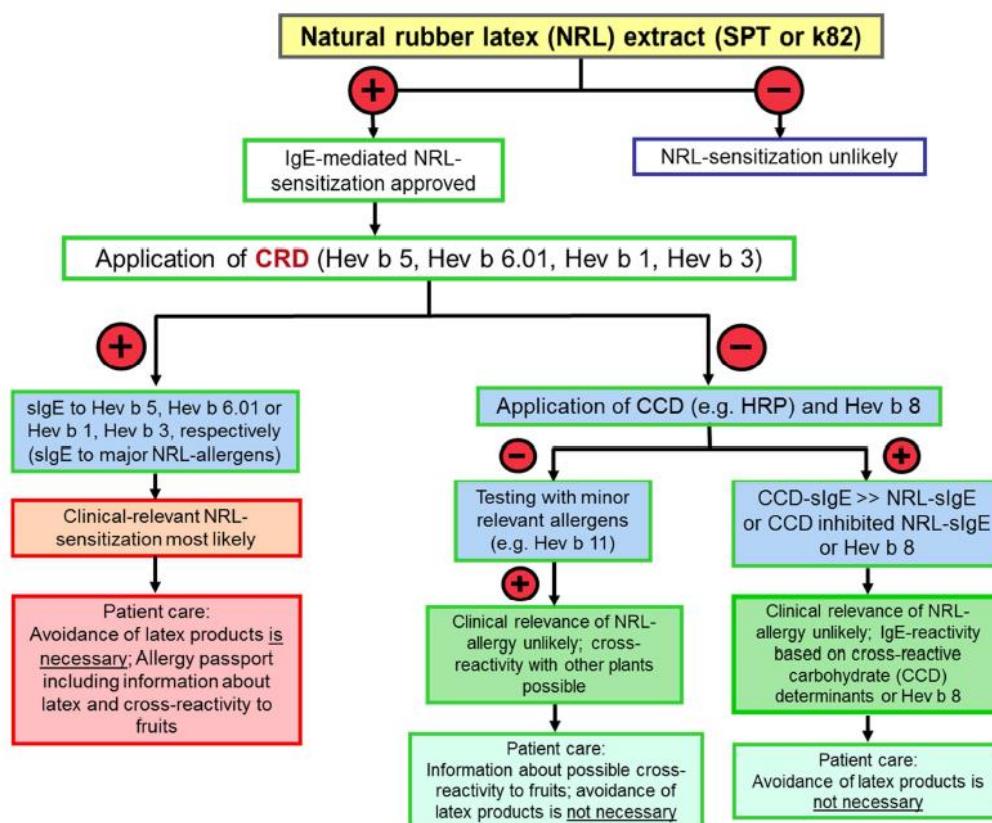
Tabela 2: Alergeni pšenične moke (*Triticum aestivum*) in njihova povezava z pekovsko astmo (<http://www.allergen.org>; Ref 9 in 10 v tabeli sta Ref. 3 in 4 v prispevku)

Allergens	Biochemical name	Food allergen	Remarks
Tri a 12	Profilin	Yes	Relevant for crossreactivity to grass pollen; recognized more often by wheat sIgE without occupational exposure
Tri a 14	Nonspecific lipid-transfer protein	Yes	Two isoforms available in recombinant forms (Tri a 14.0101, 14.0201); in native form a dominant allergen Spanish bakers according to [9 ^{***}]; not exclusively for bakers [10 ^{***}]
Tri a 15	Wheat monomeric α -amylase inhibitor 0.28 (WMA-1-0.28)	No	Relevant in patients with baker's allergy, but not relevant for grass-pollen allergics with wheat sIgE [10 ^{***}]
Tri a 18	Agglutinin isolectin 1	Yes	
Tri a 19	Omega-5 gliadin, seed storage protein	Yes	Important allergen in the case of WDEIA ^a , but not relevant for bakers asthma
Tri a 20	γ gliadin	Yes	
Tri a 21	α - β -gliadin	No	
Tri a 25	Thioredoxin	Yes	Not exclusively for baker's asthma [10 ^{***}]
Tri a 26	High-molecular-weight glutenin	Yes	
Tri a 27	Thiol reductase homologue	No	Relevant in patients with baker's allergy, but not relevant for grass-pollen allergics with wheat sIgE [10 ^{***}]
Tri a 28	Dimeric α -amylase inhibitor 0.19	No	Relevant in patients with baker's allergy, but not relevant for grass-pollen allergics with wheat sIgE [10 ^{***}]
Tri a 29	Tetrameric α -amylase inhibitor	No	In contrast to Tri a 29.0201, Tri a 29.0101 is not exclusively recognized in patients with baker's allergy [10 ^{***}]
Tri a 29.0101	CM1		
Tri a 29.0201	CM2		
Tri a 30	Tetrameric α -amylase inhibitor CM3	No	Relevant in patients with baker's allergy, but not relevant for grass-pollen allergics with wheat sIgE [10 ^{***}]
Tri a 31	Triosephosphate isomerase	No	Not exclusively recognized by sIgE from bakers [10 ^{***}]
Tri a 32	1-Cys-peroxiredoxin	No	Relevant in patients with baker's allergy, but not relevant for grass-pollen allergics with wheat sIgE [10 ^{***}]
Tri a 33	Serpin	No	Recognized by only 8% of the patients with baker's asthma and 0% of the grass-pollen allergic patients [10 ^{***}]
Tri a 34	Glyceraldehyde-3-phosphate-dehydrogenase	No	Recognized by only 5% of the patients with baker's asthma and 0% of the grass-pollen allergic patients [10 ^{***}]
Tri a 35	Dehydrin	No	Recognized by only 2% of the patients with baker's allergy and 0% of the grass-pollen allergic patients [10 ^{***}]
Tri a 36	Low-molecular-weight glutenin GluB3-23	Yes	
Tri a 37	α -purothionin	Yes	
Tri a 39	Serine protease inhibitor-like protein	No	Recognized by 18% of the patients with baker's allergy and 0% of the grass-pollen allergic patients [10 ^{***}]
Tri a 40	Chloroform/methanol-soluble (CM) 17 protein (α -amylase inhibitor)	Yes	
Tri a 41	Mitochondrial ubiquitin ligase activator of nuclear factor kappa light-chain enhancer of activated B cells (NFKB) 1	Yes	
Tri a 42	Hypothetical protein from cDNA	Yes	
Tri a 43	Hypothetical protein from cDNA	Yes	
Tri a 44	Endosperm transfer cell-specific PR60 precursor	Yes	
Tri a 45	Elongation factor 1	Yes	

<http://www.allergen.org>, according to October 2015. sIgE, specific IgE; Tri a, *Triticum aestivum*.

^aWDEIA, wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis; bold: the combination of these five allergens in recombinant form coupled to ImmunoCAP produced the best diagnostic performance (AUC) according to [10^{***}].

Slika 1: Diagnostični algoritem uporabe rekombinantnih alergenov lateksa



Imunofenotipizacija v BALu in dokazovanje specifičnih IgG protiteles za poklicne antigene

Preobčutljivostni pnevmonitis povzročajo vdihovani antigeni, ki sprožijo limfocitno vnetje v perifernih dihalnih poteh in okolnem pljučnem parenhimu. V večini primerov je povezan s poklicno izpostavljenostjo. Vdihovani antigeni se vežejo z IgG protitelesi (precipitini) v imunske komplekse, ki sprožijo kaskado komplementa. Za diagnostiko je pomembna limfocitna imunofenotipizacija v BALu, za katero je značilen znižan CD4/CD8 indeks in povečan nivo NKT celic (>10%) v BALu (6). Vzročni antigen se dokazuje z ugotavljanjem nivoja specifičnih IgG protiteles. Pri tem testiranju je ključna validacija referenčnih vrednosti, saj le-te postavi laboratorij. V osnovi so antigeni lahko termofilne in netermofilne bakterije, plesni, živalski proteini in kemikalije. V imunološkem laboratoriju klinike Golnik testiramo specifične IgG protitelesa za *Aspergillus fumigatus*, *Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Candida albicans*, perje kokoši, perje kanarčka, mešanico perja, iztrebkov in seruma goloba, mešanico perja, iztrebkov in seruma papige ter izocianat TDI. Referenčne vrednosti so za vsak antigen različno postavljene (od 10 do 150 mg/L).

Celični testi

Test aktivacije bazofilcev (BAT)

Test aktivacije bazofilcev se za dokazovanje senzibilizacije s poklicnimi alergeni redko uporablja. Izjema so določeni malomolekularni alergeni, a še ti postopki so večinoma v zgodnji eksperimentalni fazi (6).

Limfocit transformirajoči test (LTT) in test aktivacije limfocitev

V primeru T-celično posredovane poklicne preobčutljivosti, ki je vezana predvsem na z delom povezane bolezni kože (npr. kontaktni dermatitis), je možna uporaba LTT ali pa testa aktivacije limfocitev. Vendar pa se te laboratorijske preiskave za to patogenezo v rutinski praksi ne izvajajo oziroma se izvajajo samo izjemoma.

Reference

1. Raulf M. Allergen component analysis as a tool in the diagnosis of occupational allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr;16(2):93-100.
2. EAACI Molecular Allergology User's Guide. 2016; In press
3. Gómez-Casado C, Garrido-Arandia M, Pereira C, Catarino M, Parro V, Armentia A, Quirce S, Armentia B, Barranco P, Blanca M, Campo P, Díaz-Perales A. Component-resolved diagnosis of wheat flour allergy in baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Aug;134(2):480-3.
4. Sander I, Rihs HP, Doekes G, Quirce S, Krop E, Rozynek P, van Kampen V, Mergetn R, Meurer U, Brüning T, Raulf M. Component-resolved diagnosis of baker's allergy based on specific IgE to recombinant wheat flour proteins. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jun;135(6):1529-37.
5. Korosec P, Osolnik K, Kern I, Silar M, Mohorcic K, Kosnik M. Expansion of pulmonary CD8+CD56+ natural killer T-cells in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2007 Oct;132(4):1291-7.
6. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, Rouzair P, Ebo DG, Sabato V, Sanz ML, Pecaric-Petkovic T, Patil SU, Hausmann OV, Shreffler WG, Korosec P, Knol EF. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy*. 2015 Nov;70(11):1393-405.

SVETOVANJE ALERGIČNIM OTROKOM GLEDE ŠOLANJA

Vesna Glavnik

INTERDISCIPLINARNI KONZILIJ ZA POKLICNE BOLEZNI

Mihaela Zidarn, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik
Alenka Franko, Univerzitetni klinični center (UKC) Ljubljana, Klinični inštitut za medicino dela, prometa in športa

Poklicni konzilij, ki deluje v okviru Klinike Golnik ima posvetovalno funkcijo. Pri delu konzilija sodelujejo specialisti medicine dela, prometa in športa iz Kliničnega Inštituta za medicino dela, prometa in športa UKC Ljubljana ter specialisti pneumologije s posebnim znanjem iz alergologije. Bolnike predstavijo zdravniki različnih specialnosti. Namen konzilija je, da se opredeli do možnosti poklicnih bolezni oz. s poklicem povezanih bolezni in predlaga nadaljnje ukrepe.

Pri bolnikih s sumom na bolezen, ki je lahko povzročena ali poslabšana s poklicno izpostavitvijo je ključna dobra delovna anamneza in tudi ocena tveganja, kjer so opredeljene obremenitve, škodljivosti in zahteve delovnega mesta. Pomembno je, da se pozanimamo o vseh delovnih mestih na katerih je bolnik kadarkoli delal, pa tudi o hobijih in potencialni izpostavitvi škodljivim okoljskim dejavnikom v domačem okolju. Ker obstaja veliko različnih poklicev in možnih škodljivih dejavnikov, ki lahko povzročajo bolezni, je smiselno pri iskanju možnih vzročnih povezav uporabljati tudi baze podatkov, ki so dostopne preko interneta: <http://www.cdc.gov/niosh/> ali <https://osha.europa.eu/sl>. Uporabna je tudi stran https://oshwiki.eu/wiki/Occupational_exposure_limit_values, kjer je možno najti podatke o dovoljenih mejnih koncentracijah različnih potencialno škodljivih snovi.

Na poklicno etiologijo bolezni moramo pomisliti pri rinitisu, astmi, KOPB, pljučnem raku in mezoteliomu, plevralnih boleznih, intersticijskih pljučnih boleznih, obstruktivnem bronhiolitisu, hipersenzitivnem in toksičnem pneumonitisu, pa tudi pri tuberkulozi in drugih okužbah.

Možna je tudi poklicna etiologija urtikarije in celo anafilaksije.

Tipični simptomi se pri nekaterih poklicnih boleznih dihal vsaj na začetku pojavljajo ob delovnih dnevih in se popravijo ali izginejo med vikendom ali dopustom. Pri nekaterih poklicnih pljučnih boleznih pa se lahko prvi simptomi in znaki pokažejo šele več let ali celo desetletji po poklicni izpostavitvi.

Kadar obstaja utemeljen sum na s poklicem povezano bolezen so potrebni podrobni podatki o delovnem mestu. Specialisti pulmologi ali alergologi bolnika naj bolnika vprašajo o opisu del in opravil, opisu samega delovnega mesta vključno z morebitno izpostavljenostjo kemičnim snovem in drugim škodljivim dejavnikom ali alergenom, stiku s paro, plini, prahom, dimom... Pomembni so podatki o uporabi zaščitne opreme, tako o dostopnosti, kot tudi o dejanskem načinu uporabe. Pomembno je izvedeti osnovne podatke o celotnem delovnem procesu v istem prostoru. Bolj natančne podatke lahko dobimo iz varnostnih listov snovi s katerimi pride delavec v stik na delovnem mestu. Še bolj koristen pa je obisk delovnega mesta s strani usposobljenega specialista medicine dela, vključno z oceno tveganja, kjer se pridobi natančne podatke o obremenitvah, škodljivostih in zahtevah delovnega mesta. Pri odločanju o najbolj smiselnih ukrepih je pomemben tudi pravni vidik in možnost odškodnine. Iz vidika zdravja bolnika je vedno pri sumu na bolezen povezano s poklicem najboljša izbira umaknitev iz potencialno škodljivega delovnega mesta. Vendar so realne možnosti včasih precej omejene. Bolniki pogosto tvegajo zmanjšanje prihodkov ali izgubo službe.

Konzilij se sestane približno 6x letno in obravnava v povprečju 10 bolnikov na enem srečanju. Glede na podatke iz tujine bi lahko pričakovali, da ima v Sloveniji okoli 20.000 ljudi astmo na delovnem mestu, ki je najbolj pogosta s poklicem povezana bolezen dihal. Iz tega lahko verjetno posredno sklepamo, da premalokrat pomislimo na poklicno etiologijo pljučnih in alergijskih bolezni. K sodelovanju na konziliju s predstavitvijo primerov pri sumu na poklicno alergijsko bolezen ali poklicno bolezen dihal vabljeni tudi zdravniki iz drugih ustanov.

VLOGA SPECIALISTA MEDICINE DELA PRI ODKRIVANJU Z DELOM POVEZANIH PREOBČUTLJIVOSTNIH BOLEZNI

Zora Gruden Vadnjal, EOS Zora Vadnjal Gruden, dr.med, d.o.o. Kranj

Bojan Pelhan, zasebna ordinacija za medicino dela, prometa in športa ter splošno medicino d.o.o., Idrija

Metoda Dodič Fikfak, Univerzitetni klinični center (UKC) Ljubljana, Klinični inštitut za medicino dela, prometa in športa

UVOD

V Sloveniji varnost in zdravje pri delu ureja Zakon o varnosti in zdravju pri delu (1), ki delodajalcu nalaga, da zagotavlja varnost in zdravje pri delu tako, da preprečuje, odpravlja in obvladuje nevarnosti pri delu ter obvešča in usposablja delavce.

Delavcu zakon zagotavlja pravico do varnega in zdravega dela in delovnega okolja.

Delodajalec mora oceniti nevarnosti in tveganja pri delu in jih zapisati. Zapisati mora tudi, katere ukrepe mora sprejeti, da bi taka tveganja preprečil.

V izjavi o varnosti na osnovi ocene tveganja določi posebne zdravstvene zahteve, ki jih morajo izpolnjevati delavci za določeno delo; zaposlenim mora omogočiti vpogled v veljavno izjavo.

Za opravljanje strokovnih nalog v zvezi z zagotavljanjem varnosti pri delu delodajalec zaposli enega ali več strokovnih delavcev. Ena pomembnih nalog strokovnega delavca je izdelava strokovnih podlag za izjavo o varnosti.

Za področje zdravstvenega varstva delavcev delodajalec imenuje izvajalca medicine dela, ki sodeluje s strokovnim delavcem pri izdelavi strokovnih podlag za izjavo o varnosti.

Pravilnik o načinu izdelave izjave o varnosti z oceno tveganja v 6. členu predpisuje tudi določanje nevarnosti in tveganja za zdravje delavcev v primeru prisotnosti senzibilizirajočih snovi na delovnem mestu (2).

Delodajalec je zakonsko zavezan, da zagotavlja zdravstveni nadzor, obveščanje, usposabljanje zaposlenih in ne nazadnje promocijo zdravja za svoje zaposlene.

Glede na vse navedeno ugotavljamo, da tudi v Sloveniji obstajajo formalni pogoji za izvajanje primarne preventive pri zagotavljanju varnosti in zdravja pri delu – torej tudi preprečevanja z delom povezanih preobčutljivostnih bolezni.

V svetu so podatki o incidenci poklicnih preobčutljivostnih bolezni hudo podcenjeni. Bistven podatek pa je, da je te bolezni mogoče preprečiti. Delodajalec, ki uporablja snovi, katere povzročajo preobčutljivostne bolezni, lahko z implementacijo enostavnih, vendar učinkovitih ukrepov prepreči in kontrolira izpostavljenost zaposlenih (3).

Standardi obravnave poklicne astme, ki veljajo tudi za ostale preobčutljivostne bolezni, opisujejo postopke obravnave z vidika ukrepov primarne, sekundarne in terciarne preventive (4). Priporočila za obvladovanje z delom povezane astme (5) na osnovi z dokazi podprtih ugotovitev predlagajo naslednje stopnje obravnave:

- celovit diagnostičen pristop, ki upošteva individualne specifične vidike primera;
- zgodnja prepoznavna in diagnoza je pomembna za učinkovite preventivne ukrepe;
- stratificirani medicinski skrining in programi zdravstvenega nadzora delavcev s tveganjem astme v zvezi z delom;
- odstranitev z mesta ekspozicije oz vsaj zmanjšanje ekspozicije;
- preprečevanje ekspozicije je najboljši ukrep primarne preventive.

V slovenski literaturi je bila doslej opisana predvsem funkcionalna diagnostika poklicnih ali z delom povezanih preobčutljivostnih bolezni (6,7) s poudarkom na klinični obravnavi poklicne astme.

Evaluacijo suma na poklicne preobčutljivostne bolezni najbolje opravi specialist medicine dela v sodelovanju s specialistom pnevmologom, dermatologom, okulistom, otorinolaringologom, ki imajo dodatna znanja iz poklicne izpostavljenosti (3).

Sodelovanje specialista medicine dela v primarni preventivi

Primarna preventiva z delom povezane astme ter drugih preobčutljivostnih bolezni dihal in tudi kože je prvenstveno naloga delodajalca, ki mora natančno opredeliti izpostavljenost delavca in jo zapisati v oceni tveganja delovnih mest za prepoznavo morebitnih alergenov, sprejeti izjavo o varnosti za zmanjšanje ekspozicije ter sprejeti ustrezen program zdravstvenega nadzora delavcev, ki so izpostavljeni ugotovljenim alergenom. Strokovne podlage za oceno tveganja lahko da le specialist medicine dela, ki dobro pozna tako izpostavljenost na delovnem mestu kot tudi posledice te.

V oceni tveganja je potrebno ugotoviti (3):

- Ali se pri delu uporablja snov, ki lahko povzroči senzibilizacijo delavca?
- Ali ima prepoznana snov lastnosti alergena (varnostni list, tabele senzibilizirajočih snovi)?
- Ali ima prepoznana snov podobne lastnosti kot že znani alergeni?
- Ali je pričakovati senzibilizacijo z vdihavanjem, kontaktom ali v obeh primerih?
- Kdo bo izpostavljen možni senzibilizaciji?
- Kakšne so koncentracije senzibilizirajoče snovi na delovnem mestu?
- Kako pogosto, kako dolgo je delavec pri delu izpostavljen alergenu?
- Ali senzibilizirajoča snov pri delu presega maksimalno dovoljene koncentracije, ki so predpisane za varno in zdravo delo.

Morebitno izpostavljenost ugotovljeno z oceno tveganja, je potrebno kontrolirati (3):

- Čim prej prekiniti uporabo senzibilizirajoče snovi oz. jo zamenjati z neškodljivo;
- Ločiti in izolirati izvore škodljivih snovi tako, da je izpostavljenih čim manj delavcev;
- Čim bolj omejiti prostor s škodljivo snovjo in zagotoviti dobro prezračevanje;
- Če z navedenimi ukrepi ne dosežemo načrtovanih ciljev, poskušamo zagotoviti učinkovito osebno zaščitno opremo.

Zaposlene je potrebno ozaveščati o škodljivostih na delovnem mestu, ki so ugotovljene z oceno tveganja in tudi z ukrepi za preprečevanje/zmanjševanje škodljivih učinkov.

Ozaveščanje delavcev je dolžnost delodajalca (tehnologa, delovodje...) in naloga spec. med. dela pa tudi varnostnega inženirja (strokovnega delavca). Ozaveščenost vključuje tako informiranost kot tudi vedenje in vedenje delavca. Tega pa je potrebno tudi nadzirati ali resnično razume in uporablja preventivne ukrepe (3):

- Poznati mora podatke o zdravju škodljivih snoveh na delovnem mestu;
- Poznati mora senzibilizirajoče snovi na delovnem mestu;
- Poznati mora rezultate ocene tveganja in ukrepe za nadzor tveganja;
- Poročati mora o morebitni napakah, neučinkovitosti kontrolnih ukrepov, domnevnih tveganjih za zdravje in simptomih senzibilizacije;
- O morebitnih težavah mora delavec takoj sporočiti neposredno predpostavljenemu, če je le mogoče pa tudi spec. med. dela in varnostnemu inženirju;
- Poznati mora program zdravstvenega varstva delavcev v organizaciji in na specifičnem delovnem mestu.

Zdravniški pregled pred zaposlitvijo in/ali tudi pred morebitno premestitvijo delavca na drugo delovno mesto z ugotovljenim tveganjem za okvaro zdravja zaradi prisotnosti senzibilizirajočih snovi mora biti skrben in natančen.

Anamneza je za zdravnika ključna. Zagotovo je pomembno, kako pacient opiše simptome (8) in pri tem običajno nima posebnih težav. Veliko teže pa od njega dobimo zanesljive podatke o izpostavljenosti na delovnem mestu. Za to je odgovornih več dejavnikov; znanje delavcev o snoveh, s katerimi delajo ali pridejo v stik je pri nas še zelo slabo. Čeprav so delodajalci po zakonu zavezani, da o tem delavce ozaveščajo, se veliko raje posvečajo splošni zdravstveni vzgoji, ki z izpostavljenostjo na delovnem mestu nima nobene povezave. Gre tudi za dejstvo, da se zadnjih 10 let delodajalci zaradi zapletenosti pravnih postopkov pri spremembi delovnega mesta pogosto poslužujejo širokega naziva, ki pokriva več zelo različnih delovnih mest. Tako imamo npr „izdelovalca gumenih izdelkov“, ki je lahko zaposlen

kar v petih različnih programih: pri delu lahko prihaja v stik z gumo, lahko je izpostavljen številnim kemikalijam v prašni obliki ali pa dela kot viličarist. Vse to pokriva en sam naziv dela. Nemalokrat se zgodi, da taisti delavec po potrebi nadomešča nekega drugega delavca v povsem drugačnem delovnem okolju kot dela običajno. Zato pogosto zdravniku v anamnezi niti ne pove, da je nadomeščal sodelavca na bolj izpostavljenem delu, ker se tega ne spomni.

Ključna je torej dobra in detektivsko natančna delovna anamneza, ki jo naj opravi specialist medicine dela, ki si lahko v primeru nejasnosti ali pomanjkljive ocene tveganja delovno mesto sistematično ogleda in po potrebi dobi dodatne informacije s strani delavca, vodje izmene ali tehnologa.

Primarni cilj diagnostike z delom povezane preobčutljivostne bolezni je poiskati vzročno povezavo med izpostavljenostjo specifičnim agensom pri delu ter kliničnim znakom bolezni (9). Tudi za vrednotenje nekaterih preiskav, ki so pomembne za potrditev poklicne diagnoze, je pomembno, da smo prepričani kdaj je delavec res izpostavljen osumljenim agensom za preobčutljivostno poklicno bolezen.

Anamneza zajame tudi podatke o morebitnih dosedanjih alergijskih boleznih, o atopiji, do sedaj opravljenih preiskavah, izvidih ter predvsem izpostavljenostih senzibilizirajočim snovem na sedanjem, kot na morebitnih prejšnjih delovnih mestih. Klinični pregled mora biti skrben predvsem glede tarčnih organov: zgornjih in spodnjih dihal ter kože. Usmerjeno funkcionalno testiranje se nanaša predvsem na dihala.

Odločitev o delazmožnosti je praviloma zahtevna. Podatek o morebitni predhodni astmi, ekcemu, rinitisu še ne pomeni absolutne kontraindikacije za delo s senzibilizirajočimi snovmi. Upoštevati je potrebno vse podatke iz ocene tveganja, natančno proučiti dosedanje zdravstveno stanje, tako intenziteto težav kot tudi morebitne zaplete; koristna in pomembna je konzultacija s pnevmologom, dermatologom, redko celo s pediatrom. Včasih so mogoče dodatne, individualne prilagoditve, spremembe delovnega mesta ter poskus vpliva na način dela, pa tudi ukrepi za dodatno izboljšanje zdravja kandidata lahko pomagajo pri zaposlitvi. Pri presoji nam je v pomoč poznavanje morebitnih dejavnikov tveganja pri preiskovancu, ki lahko vplivajo na težji potek bolezni (5). Kadar pa ocenimo, da je tveganje za zdravje, zaradi načrtovane zaposlitve določene osebe na delovno mesto s senzibilizirajočo substanco preveliko ali celo nesprejemljivo, moramo sprejeti sicer težko odločitev in izdati negativno mnenje o delazmožnosti.

Specialist medicine dela pogosto pri zdravstvenem nadzoru zaposlenih prvi posumi na pojav preobčutljivostne bolezni povezane z delom. Žal pa ni pristojen, da bi osebo z bolezenskimi spremembami sam napotil k ustreznemu kliničnemu specialistu v diagnostično obravnavo in sprožil ustrezne postopke za preprečitev slabšanja zdravstvenega stanja ter nato vodil verifikacijo ev. poklicne bolezni ali suma nanjo ter sekundarno in terciarno preventivo na delovnem mestu.

Sodelovanje specialista medicine dela v sekundarni preventivi

Program zdravstvenega varstva osebe z že ugotovljeno preobčutljivostno boleznijo povezano z delom se pri nas izvaja praviloma pri pristojnem specialistu: pnevmologu, dermatologu, okulistu, otorinolaringologu in na žalost redko tudi pri specialistu medicine dela. Osnovna naloga specialista medicine dela v sekundarni preventivi namreč je, da pomaga delodajalcu in delavcu pri zagotavljanju in kontroli ev. svetovane prekinitve specifične izpostavljenosti. Preprečiti je potrebno tudi morebitno nespecifično draženje tako dihal kot tudi kože.

Kadar pa popolna prekinitve izpostavljenosti ni izvedljiva, je potrebno poskusiti zdravstvene težave obvladovati z zmanjšanjem izpostavljenosti: segregacijo in morda izolacijo senzibilizirajoče snovi; zadnji možen ukrep je uporaba ustrezne zaščitne opreme. Spremljanje učinkovitosti izvedenih ukrepov na delovnem mestu je naloga specialista medicine dela; zdravljenje in klinično spremljanje bolezni pa izvajata pristojni specialist in osebni zdravnik. Za resnično učinkovito vodenje preobčutljivostne bolezni povezane z delom je potrebna dobra komunikacija in kolegialno sodelovanje med vsemi navedenimi zdravniki.

Pomemben element programa zdravstvenega varstva je tudi permanentna edukacija tako delodajalca kot zaposlenih na delih s senzibilizirajočimi snovmi in še posebej že obolelih delavcev (3,10). Promocijo zdravja izvajajo pristojni zdravniki in medicinske sestre, za varnosti pri delu pa mora skrbeti varnostni inženir .

Sodelovanje specialista medicine dela v terciarni preventivi

Cilj terciarne preventive je preprečevanje ali vsaj zmanjšanje telesne okvare in invalidnosti osebe s preobčutljivostno boleznijo povezano z delom.

Z ukrepi primarne in sekundarne preventive poskušamo doseči čimprejšnjo in kvalitetno poklicno rehabilitacijo obolelega delavca. Praviloma bolezen in sprememba delovnega mesta pomeni za delavca hud stres, nemalokrat znižanje osebnih dohodkov, lahko celo izgubo delovnega mesta in tudi slabšo socialno varnost.

Invalidska ocena in morda regresirana poklicna rehabilitacija je lahko rešitev, ki se je premalo poslužujemo. Zavod za pokojninsko in invalidsko zavarovanje namreč lahko prizna sredstva za dodatno izobraževanje in/ali urejanje delovnega mesta.

Pomoč specialista medicine dela pri navedenih postopkih je nedvomno potrebna tako za delodajalca kot tudi za obolelega delavca, saj kakovostna poklicna in socialna rehabilitacija pomembno vplivata tudi na medicinsko rehabilitacijo.

Pri terciarni preventivi preobčutljivostne bolezni seveda vedno sodeluje tudi pristojni specialist, ki osebo zdravi.

Prikaz primera

Na usmerjen obdobjni preventivni zdravstveni pregled je organizacija poslala 30-letnega moškega s skupno delovno dobo 10 let. Delavec je kadilec, zaposlen v gumarski industriji, pred sedanjo zaposlitvijo je manj kot leto dni opravljal delo peka .

Pri sedanjem delu vulkanizerja na stiskalnicah so vsi onesnaževalci v zraku, ki jim je izpostavljen, v zakonsko predpisanih dovoljenih mejah. Izpostavljen je izparinam gume, t.i. »vulkanizacijskim plinom«, ki so mešanica policikličnih aromatskih ogljikovodikov (PAH), izparine topne v cikloheksanu, nitrozamini (NDBA, NDEA, NDMA, NDPA, NDPIP, NDPYR) in delcev inhalabilnega prahu. Dela v visoki temperaturi zraka, delo je fizično naporno (po aerobni porabi ocenjeno kot težko fizično delo). Delo opravlja v dveh podenotah, med enotami se delo razlikuje po ritmu, fizični obremenitvi, urejenosti ventilacije, ki dovaja svež, ohlajen zunanji zrak in po dolžini posamezne vulkanizacije. V času postopka vulkanizacije je delavec prav tako v prostoru , kjer so nameščene stiskalnice, vendar je koncentracija vulkanizacijskih plinov manjša, ker so stiskalnice zaprte; posledično je torej izpostavljen v manjši meri. Delavci zaradi teže dela rotirajo, to je delajo še na dveh drugih delih, ki sta le delno ali sploh ne, umeščeni v isti proizvodni prostor in zato manj onesnaženi. Ritem rotacije ni reden, odvisen je od načina in potreb dela.

Delavec je bil redno klinično pregledan na usmerjenih preventivnih zdravstvenih pregledih: od preventivnega pregleda pred 8 leti je delavec precej povečal telesno težo, (ITM 33,8 leta 2012) pljučna funkcija je bila do zadnjega pregleda pred 3 leti v mejah normale. Težav z dihanjem ni navajal, v letu pred tem pregledom je prebolel influenco in poroča o nenadnih, nekaj minut trajajočih napadih dispneje, dogajajo se doma in na delu. Specialist medicine dela ga po pregledu napoti k družinskemu zdravniku z navodilom, naj ga napoti k pnevmologu, delavec dobi navodila o opustitvi kajenja, hujšanju in začasnem umiku s sedanjega delovnega mesta. Nad spremembo dela delavec ni navdušen. Zdravnik medicine dela prosi za povratno informacijo družinskega zdravnika in ostale specialiste. Na naročen kontrolni pregled k specialistu medicine dela se ne javi, pride šele po 6 mesecih, še vedno kadi, njegov življenjski slog je enak, v spirometriji je nakazana obstrukcija malih dihal. Zdravnik medicine dela ponovi priporočila in omejitve, ki so bile podane ob pregledu 6 mesecev poprej.

Naslednjič obišče specialista medicine dela šele čez dve leti. Ima že diagnozo astme z opravljenim metaholinskim testom, ki je visoko pozitiven. Potrjena je atopija na pelode trav.

Specialist pnevmolog v prvem izvidu navaja, da se je delavec oglasil prvič, z anamnezo občasnega dušenja več kot pol leta po prvem priporočilu specialista medicine dela. Anamneza, ki jo poda delavec, je tokrat različna od tiste v ambulanti medicine dela. Tako specialist pnevmolog ne dobi podatka, da je imel delavec zaradi težav že izrečen ukrep spremembe delovnega mesta, prav tako nima na voljo preteklih meritev pljučne funkcije. Gospod še vedno kadi, ITM je enak kot na pregledu pri zdravniku medicine dela. Specialist pnevmolog mu izda navodila za opustitev kajenja in spremembo načina življenja, predpiše terapijo in ga naroči na kontrolo čez nekaj mesecev. Pnevmmolog posumi na možnost poklicne senzibilizacije, stika z medicino dela ni.

Na kontrolnem pregledu pri pnevmologu po dveh letih, pnevmolog poišče stik s specialistom medicine dela in predlaga, da se vključi v organizacijo meritev PEF na delovnem mestu. Specialist medicine dela posreduje pnevmologu vse podatke o poklicni izpostavljenosti, opise dela, poročilo o meritvah zračnih onesnaženj, preteklo medicinsko dokumentacijo z usmerjenih pregledov (pljučna funkcija, rtg pc, ostale izvide). V dogovoru s pnevmologom se poveže z inženirjem varstva pri delu, kadrovsko službo, organizira termine in urnik za izvedbo meritev elektronske PEF na delu in doma, preveri, kje bo delavec delal v času meritev in opravi ciljan pregled in pogovor z delavcem. Delavec še vedno ne želi zamenjati svojega delovnega mesta z drugim, kjer je izpostavljenost onesnaževalcem manjša in kjer nima težav. Specialist pnevmolog ovrednoti meritve PEF, ki kažejo veliko variabilnost in predpostavi slabo urejeno astmo, ni videti jasnega vpliva delovnega mesta. Ponovljeni test NBP z metaholinom je negativen, kljub vztrajanju težav. Delavec je predstavljen poklicnemu konziliju, ki odloči o potrebi po dodatni potrditvi diagnoze s spirometrijo na delovnem mestu. Prednost opisanega primera je gotovo dobro sodelovanje med specialistoma pnevmologom in specialistom medicine dela, ki je privedlo do učinkovitih in hitrejših ukrepov na delovnem mestu, katerih posledica je bila sprememba dela in odstranitev delavca iz okolja, ki je povzročalo bolezen.

Serijske meritve elektronske PEF so bile opravljene na delovnem mestu in ob delovnih procesih, ki so bili dejansko odgovorni za bolezen, bile so opravljene pod nadzorom specialista medicine dela in službe varstva pri delu.

Povratna informacija o sklepu poklicnega konzilija je prišla neposredno do specialista medicine dela.

Primer kaže tudi na številne pomanjkljivosti. V času prvega obiska pri specialistu pnevmologu je bil le-ta brez dokumentacije o bolnikovem delovnem mestu; meritve NBP je bila narejena v času, ko ni bilo mogoče preveriti, ali je delal na vulkanizacijskih stiskalnicah ali na katerem od dveh drugih opravil. Med diagnozo astme in naslednjim obiskom v ambulanti medicine dela sta minili dve leti. Razlog za to je zagotovo delavčeva neosveščenost in posledično nepripravljenost za zamenjavo delovnega mesta in spremembo življenjskega sloga.

ZAKLJUČEK

Preobčutljivostne bolezni povezane z delom se v Sloveniji odkrivajo redko. Število teh je namreč vsako leto v primerjavi s primerljivimi evropskimi državami tudi za več- desetkrat manjše. To vodi do sklepa, da je obravnava preobčutljivostnih bolezni povezanih z delom pri nas hudo pomanjkljiva.

Skladno s strokovnimi smernicami tujih pa tudi naših priporočil je sodelovanje specialista medicine dela pri celoviti obravnavi nujno, vendar je v Sloveniji to prej izjema kot pravilo. Glavni razlog za navedeno stanje je dejstvo, da sistem zdravstvenega zavarovanja v Sloveniji ne omogoča napotovanja bolnikov k specialistu medicine dela. Napotitev k specialistu medicine dela je namreč le v pristojnosti delodajalca. Drži pa tudi, da večina lečečih specialistov še premalo pozna pomen vključevanja specialista medicine dela v primarno in sekundarno preventivo preobčutljivostnih bolezni povezanih z delom.

Glede na zakonske omejitve sodelovanja specialista medicine dela z ostalimi specialisti je trenutno mogoče le strokovno sodelovanje, ki sloni na osebni komunikaciji in ni podprto s sistemom. Predlagamo, da uporabimo načine dostopne komunikacije, to je, da npr. pnevmolog (dermatolog) vedno, ko posumi, da gre za bolezen povezano z delom, naroči pacientu, da od svojega izbranega izvajalca medicine dela (spec. med. dela) pridobi vse

relevantne podatke o njegovi izpostavljenosti in prejšnjih pregledih. Pnevnolog in osebni zdravnik pa se lahko preko elektronske pošte dogovorita o načinu izvedbe PEF-a na delovnem mestu. Po izpeljani diagnostiki pa mnenja ne dobi le osebi zdravnik, pač pa kopijo tega tudi specialist medicine dela. Nekateri zdravniki, kot je opisano v zgornjem primeru, tak način komunikacije že uporabljajo, zato bi bilo smiselno, da to postane pravilo in ne izjema. Specialisti medicine dela nedvomno pogrešamo tudi aktivno povezovalno vlogo družinskega zdravnika.

Kdaj torej priporočamo vključitev zdravnika medicine dela v postopek odkrivanja in določanja z delom povezanih preobčutljivostnih bolezni? Takoj, ko se s katerekoli strani postavi SUM na tako obolenje. Družinski zdravnik, specialist ustrezne stroke, ki po napotitvi družinskega zdravnika obravnava delavca in posumi na bolezen povezano z delom ali delodajalec bi morali napotiti delavca k specialistu medicine dela, lahko bi pa na bolezen povezano z delom posumil tudi delavec sam in sam prišel v ordinacijo specialista medicine dela. Vendar je taka odločitev v pristojnosti bodoče zakonodaje, do takrat pa bo ključno sodelovanje med družinskim zdravnikom, pristojnim specialistom (pnevnologom, dermatologom, okulistom, specialistom otorinolaringologom) in specialistom medicine dela, ki naj sloni na dobrem medsebojnem komuniciranju.

Literatura

1. Zakon o varnosti in zdravju pri delu. Uradni list RS 43/2011
2. Pravilnik o načinu izdelave izjave o varnosti z oceno tveganja. Uradni list RS 30/2000
3. http://hsa.ie/eng/Publications_and_Forms/Publications/Occupational_Health/Guidelines_on_Occupational_Asthma.pdf
4. Fishwick, C M Barber, L M Bradshaw, J Harris Roberts, M Francis, S Naylor, J Ayres, P S. Burge, J M Corne, P Cullinan, T L Franck, D Hendrik, J Hoyle, M Jaakokola, A Newman-Taylor, P Nicholson, R Niven, A Pickering, R Rawbone, C Stenton, C J Warburton, A D Curran. Standards of care for occupational asthma. British Thoracic Society Standards of Care Subcommittee Guidelines on Occupational Asthma; Thorax 2008; 63:240-250
5. X. Bauer, T Sigsgaard, T B Aasen, P.S. Burge, D. Heederik, P Henneberger, P. Maestrelli, J. Roojockers, V Schlunssen, O. Vandenplasand D. Wilken: Guidelines for the management of work related asthma. European Respiratory Journal, 2012; 39; 3:529-545
6. M. Fležar. Poklicna astma-pristop k bolniku in verifikacija diagnoze. V Poklicne bolezni dihal, Združenje pnevmologov Slovenije, Ljubljana 2014
7. R Eržen: Poklicne alergijske bolezni zgornjih dihal. V Poklicne bolezni dihal, Združenje, pnevmologov Slovenije, Ljubljana 2014
8. M. Mandelc Grom, A. Franko. Verifikacija poklicnih bolezni Poklicna astma. V Sanitas et labor 2002; 2;1:33-62
9. S. Quirce, E. Heffler : Work-related Asthma; v Global Atlas of Asthma; EAACI; 2013; Prevention and control of Asthma; 71-73;
10. <http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/resources/lung/naci/audiences/work.htm>