

WYTYCZNE DO PRZEPROWADZANIA SWOISTYCH WZIEWNYCH TESTÓW PROWOKACYJNYCH: STANOWISKO EUROPEJSKIEGO TOWARZYSTWA CHORÓB UKŁADU ODDECHOWEGO (ERS) W KONTEKŚCIE POLSKICH DOŚWIADCZEŃ

RECOMMENDATIONS FOR PERFORMING SPECIFIC INHALATION CHALLENGE TESTS:
POLISH EXPERIENCE IN RELATION TO THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY GUIDELINES

Jolanta Walusiak-Skorupa, Agnieszka Lipińska-Ojrzanowska, Marta Wiszniewska

Instytut Medycyny Pracy / Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland
Klinika Chorób Zawodowych i Zdrowia Środowiskowego / Department of Occupational Diseases and Environmental Health

STRESZCZENIE

W procesie diagnostyczno-orzeczniczym bardzo istotne jest zastosowanie metod obiektywnych o jak największej swoistości, ponieważ rozpoznanie choroby zawodowej implikuje konsekwencje natury medycznej i prawnej. Swoiste wziewne testy prowokacyjne (*specific inhalation challenge* – SIC) są niezastąpionym narzędziem diagnostycznym w rozpoznawaniu schorzeń alergicznych układu oddechowego (takich jak nieżyt nosa, astma) oraz alergicznego zapalenia spojówek i ostrych uogólnionych reakcji alergicznych, także o etiologii zawodowej. W 2014 r. zespół ekspertów Europejskiego Towarzystwa Chorób Układu Oddechowego (European Respiratory Society) opublikował wytyczne do przeprowadzania SIC stosowanych w diagnostyce chorób zawodowych układu oddechowego. Autorzy niniejszej publikacji omawiają europejskie wytyczne w kontekście polskich doświadczeń z ośrodka referencyjnego, tj. z Kliniki Chorób Zawodowych i Zdrowia Środowiskowego Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi. W artykule szczegółowo opisano przebieg SIC oraz kryteria oceny otrzymanych wyników w diagnostyce astmy zawodowej. Med. Pr. 2020;71(3):381–397

Słowa kluczowe: swoisty wziewny test prowokacyjny, SIC, alergia zawodowa, orzecznictwo lekarskie, astma zawodowa, wytyczne orzecznicze

ABSTRACT

A diagnosis of occupational diseases implicates some medical and legal consequences; therefore, the most specific and objective methods are needed in the diagnostic process. Specific inhalation challenge (SIC) tests currently play an irreplaceable role in diagnosing allergic airway diseases (e.g., allergic rhinitis, asthma) as well as allergic conjunctivitis and systemic reactions, also the occupational ones. In 2014, a team of the European Respiratory Society experts published a statement that provides practical recommendations for performing SIC tests in diagnosing occupational asthma. In the current publication, the authors discuss the European guidelines in the context of Polish experience of the reference center – the Department of Occupational Diseases and Environmental Health, the Nofer Institute of Occupational Medicine in Łódź. The article describes the procedures and diagnostic criteria employed during SIC tests in diagnosing occupational asthma. Med Pr. 2020;71(3):381–97

Key words: specific inhalation challenge tests, SIC, occupational allergy, medical certification, occupational asthma, recommendations

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Marta Wiszniewska, Instytut Medycyny Pracy, Klinika Chorób Zawodowych i Zdrowia Środowiskowego, ul. św. Teresy 8, 91-348 Łódź, e-mail: marta.wiszniewska@imp.lodz.pl
Nadesłano: 16 sierpnia 2019, zatwierdzono: 2 stycznia 2020

WSTĘP

Swoiste wziewne testy prowokacyjne (*specific inhalation challenge* – SIC) uznano za metodę referencyjną w diagnostyce zawodowej astmy oskrzelowej [1–5]. Polegają

one na kontrolowanej w warunkach klinicznych wziewnej ekspozycji pacjenta–pracownika na alergen obecny w środowisku pracy, w stosunku do którego zachodzi podejrzenie, że spowodował on rozwój lub pogorszył przebieg związanej z pracą alergii dróg oddechowych.

Zastosowanie SIC pozwala zobiektywizować rozpoznanie lub wykluczyć astmę zawodową, co jest niezwykle istotne ze względu na konsekwencje medyczne i prawne. W Polsce rozpoznanie choroby zawodowej wiąże się z możliwością uzyskania jednorazowego odszkodowania finansowego, a niekiedy także renty chorobowej podwyższonej o rekompensatę z tytułu choroby zawodowej stosownie do procentowego uszczerbku na zdrowiu oszacowanego przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych lub Kasę Rolniczego Ubezpieczenia Społecznego. Co więcej, takie rozpoznanie może skutkować ograniczeniem możliwości kontynuowania zatrudnienia na dotychczasowym stanowisku. Towarzysząca często temu procesowi roszczeniowa postawa pracowników wymusza zastosowanie wystandaryzowanych i obiektywnych metod badawczych o jak najwyższej swoistości [6].

METODY PRZEGLĄDU

W 2011 r. zespół ekspertów Europejskiego Towarzystwa Chorób Układu Oddechowego (European Respiratory Society – ERS) zajmujący się schorzeniami związanymi z pracą rozpoczął opracowywanie wytycznych do przeprowadzania SIC z alergenami zawodowymi. Wśród 22 ośrodków naukowo-badawczych z 10 krajów europejskich włączonych w prace nad projektem znaczący wkład – ze względu na dużą liczbę wykonywanych testów – miała Klinika Chorób Zawodowych i Zdrowia Środowiskowego Instytutu Medycyny Pracy (IMP) w Łodzi. Wytyczne opublikowane w 2014 r. były próbą ujednoczenia standardów przeprowadzania oraz interpretacji wyników SIC w różnych krajach Europy [1].

Opracowanie omawianych w niniejszym artykule wytycznych zawiera analizę dostępnego piśmiennictwa i było zaprojektowane jako badanie kwestionariuszowe, obejmujące uzyskanie danych od ekspertów z krajów europejskich oraz dwuetapowe badanie metodą delficką pozwalające ocenić zgodność i konsekwencję poglądów ekspertów. Konsensus osiągnięto podczas bezpośredniego spotkania wszystkich ekspertów [7]. Niniejsza publikacja przedstawia rezultat tych prac i obejmuje wskazania, przeciwwskazania, metodologię przeprowadzania SIC oraz kryteria diagnostyczne na tle polskich doświadczeń w tym zakresie.

WYNIKI PRZEGLĄDU

Metodologia przeprowadzania SIC

Wymogi bezpieczeństwa

Swoiste wziewne testy prowokacyjne wykonuje się w warunkach szpitalnych, w wyspecjalizowanych ośrodkach

diagnostycznych, pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego, który ma doświadczenie w zakresie ich przeprowadzania oraz szczegółową wiedzę na temat protokołu prowokacji (w tym wskazań do natychmiastowego przerwania ekspozycji na alergen i wdrożenia działań zapobiegających dalszemu rozwojowi reakcji alergicznej) [8–11]. Ze względu na ryzyko wystąpienia późnej fazy reakcji astmatycznej pacjentów poddawanych SIC hospitalizuje się przez co najmniej 24 godz. po przeprowadzeniu próby. Przed rozpoczęciem SIC bezwzględnie konieczne jest szczegółowe poinformowanie pacjenta o przebiegu próby, przeciwwskazaniach do jej przeprowadzenia i możliwych niekorzystnych konsekwencjach zdrowotnych (nasilenie dolegliwości ze strony układu oddechowego, zaostrzenie choroby, a nawet wstrząs anafilaktyczny). Wymagane jest podpisanie przez niego formularza świadomej zgody na przeprowadzenie testu oraz pełna współpraca pacjenta z personelem.

Komora prowokacyjna, czyli pomieszczenie, w którym przeprowadza się SIC, musi być odpowiednio wyizolowana od otoczenia oraz wyposażona w system wentylacji umożliwiający przerwanie narażenia w dowolnym momencie [12–15]. W miejscu przeprowadzania próby personel medyczny ma zapewnioną możliwość zastosowania tlenoterapii biernej oraz bezpośredni dostęp do zestawu przeciwwstrząsowego, składającego się z co najmniej iniekcyjnego roztworu adrenaliny i płynu infuzyjnego, oraz do zestawu intubacyjnego. Podczas SIC konieczne jest zapewnienie dostępu dożylnego i zastosowanie środków ochrony osobistej – co najmniej czepka, fartucha i obuwia ochronnego oraz niełateksowych rękawic, a także okularów lub gogli ochronnych (z wyjątkiem diagnozowania alergicznego zapalenia spojówek) [1].

W Polsce większość SIC jest przeprowadzana w warunkach klinicznych u pacjentów hospitalizowanych. Konieczna jest co najmniej 24-godzinna obserwacja pacjenta po inhalacji alergenu zawodowego. Na Oddziale Chorób Zawodowych IMP w Łodzi diagnostyka astmy zawodowej, w tym SIC, jest nadzorowana przez specjalistów medycyny pracy orzekających o związku dolegliwości ze strony układu oddechowego z pracą zawodową. Ambulatoryjne prowadzenie diagnostyki z wykorzystaniem SIC należy uznać za niespełnienie standardów diagnostycznych i klinicznych.

Odstawianie leków i używek

Uzyskanie wiarygodnych wyników SIC wymaga czasowego zaprzestania farmakoterapii, jeśli pacjent przyjmował leki steroidowe, rozszerzające oskrzela (bron-

chodylatacyjne), kromoglikany, teofilinę, leki antyhistaminowe i z grupy antagonistów leukotrienowych oraz immunosupresyjne. Czas odstawienia leków zależy od czasu ich działania ustrojowego (tabela 1) [9,16–23].

Glikokortykosteroidy (GKS) wziewne lub doustne modyfikują w sposób zależny od dawki reakcję oskrzeli w odpowiedzi na kontakt z alergenem, hamując przede wszystkim późną fazę reakcji astmatycznej i wzrost nieswoistej nadreaktywności oskrzeli [24–33]. Rekomenduje się ich odstawienie 72 godz. przed planowanym SIC, jednak efekt ochronny tych leków przed wystąpieniem wczesnej fazy reakcji alergicznej, chemotaksją eozynofilów oraz wzrostem nadreaktywności nieswoistej oskrzeli utrzymuje się do 12 godz. [33]. Dlatego, jeśli stosowanie GKS jest konieczne do utrzymania kontroli astmy, dopuszcza się codzienne przyjmowanie leku z ostatnią dawką wieczorną w dniu bezpośrednio poprzedzającym przeprowadzenie SIC.

Bezpośredni wpływ dymu tytoniowego na specyficzną odpowiedź oskrzeli w kontakcie z wziewnym alergenem zawodowym nie został dotychczas jednoznacznie ustalony [34,35], zaleca się jednak, aby pacjenci poddawani SIC zaprzestali palenia tytoniu przynajmniej podczas 24 godz. monitorowania. Ze względu na ryzyko tłumienia nadreaktywności oskrzeli w dniu badania zaleca się także niespożywanie kawy, herbaty, napojów zawierających kofeinę oraz czekolady i kakao [9,36].

Polskie doświadczenie pokazuje, że bardzo ważne jest przekazanie pacjentom pełnej informacji o konieczności konsultacji z lekarzem prowadzącym w sprawie odstawienia leków modyfikujących odpowiedź ze strony oskrzeli, ponieważ ich nieprzemyślane odstawienie komplikuje tylko proces diagnostyczny, prowadząc m.in. do zaostrzenia astmy. Może być przeciwwskazaniem do przeprowadzenia SIC.

Tabela 1. Zalecenia dotyczące odstawienia leków przed swoistym wziewnym testem prowokacyjnym (SIC)^a
Table 1. Recommendations for treatment stopping before a specific inhalation challenge (SIC) test^a

Leki Medications	Substancja Substance	Zalecany minimalny czas odstawienia przed SIC Minimum time interval from the last dose to SIC
Antycholinergiczne wziewne długodziałające / Inhaled long-acting anticholinergics	bromek tiotropium / tiotropium bromide	7 dni / days
Przeciwhistaminowe / Antihistamines	loratadyna, desloratadyna / loratadine, desloratadine	7 dni / days
	hydroksyzyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna / hydroxyzine, cetirizine, levocetirizine	3 dni / days
Glikokortykosteroidy wziewne / Inhaled glucocorticosteroids	budezonid, flutikazon, beklometazon, cyklezonid / budesonide, fluticasone, beclometasone, ciclesonide	3 dni / days
Wziewne β_2 -mimetyki długodziałające / Inhaled long-acting β_2 -agonist	salmeterol, formoterol	48 godz. / h
Pochodne metyloksantyny o przedłużonym działaniu / Prolonged-acting methylxanthine derivatives	teofilina (preparaty o zmodyfikowanym/przedłużonym uwalnianiu) / theophylline (modified/prolonged-acting forms)*	48 godz. / h
Antagoniści receptora leukotrienowego / Leukotriene modifiers	montelukast	24 godz. / h
Antycholinergiczne wziewne krótkodziałające / Inhaled short-acting anticholinergics	bromek ipratropium / ipratropium bromide**	12 godz. / h
Pochodne metyloksantyny krótkodziałające / Short-acting methylxanthine derivatives	teofilina / theophylline	12 godz. / h
Beta ₂ -mimetyki krótkodziałające doustne / Oral short-acting β_2 -agonist	salbutamol (albuterol)	12 godz. / h
Beta ₂ -mimetyki krótkodziałające wziewne / Inhaled short-acting β_2 -agonist	salbutamol (albuterol), fenoterol	8 godz. / h
Kromoglikany / Cromoglicas	kromoglikan sodowy / cromoglicate sodium	8 godz. / h

^a Opracowane na podstawie doświadczeń własnych oraz 9 i 16–23 / Based on personal clinical experience and 9, 16–23.

* Eliminacja leku jest przyspieszona u palaczy tytoniu / Metabolic drug elimination is faster in active smokers.

** Bezpieczniej odstawić na 24 godz. ze względu na pośredni czas działania / As this is an intermediate-acting drug, it is better to stop treatment 24 h before SIC.

Wskazania do przeprowadzania SIC

Swoiste wziewne testy prowokacyjne są metodą referencyjną w diagnostyce zawodowej astmy oskrzelowej [2–5,37], ale mają zastosowanie także w przypadku podejrzenia występowania innych schorzeń alergicznych o etiologii zawodowej – tj. alergicznego nieżytu nosa i spojówek, egzogenego alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, obrzękowego zapalenia krtań – lub ostrych uogólnionych reakcji alergicznych. Przeprowadzenie SIC jest wskazane u pacjentów, którzy doświadczają objawów astmatycznych w związku z wykonywaną pracą, jeśli w środowisku zawodowym występuje narażenie na alergeny o dużej lub małej masie cząsteczkowej. Szacuje się, że aż 20% pracowników z astmą obserwuje związek objawów ze strony układu oddechowego z wykonywanym zawodem [38]. Zastosowanie obiektywnych metod diagnostycznych jednak pokazuje, że najczęściej jest to astma zaostrzona przez pracę, a rzeczywiste zawodowe tło alergii jest stosunkowo rzadkie [39,40].

Zastosowanie SIC w diagnostyce astmy związanej z pracą zwiększa prawdopodobieństwo właściwego rozpoznania choroby zawodowej, co ma kluczowe znaczenie w podejmowaniu działań z zakresu profilaktyki drugo- i trzeciorzędowej u pacjenta oraz pierwszo- i drugorzędowej u pozostałych pracowników narażonych w miejscu pracy na te same czynniki [4,41]. W ośrodkach wykonujących badania dla celów orzeczniczych jest to procedura pierwszego wyboru w przypadku podejrzenia choroby zawodowej układu oddechowego o etiologii alergicznej. Również w Polsce standardem powinno być przeprowadzenie SIC u każdego pacjenta bez przeciwwskazań medycznych. Jest to metoda diagnostyczna z wyboru dla pracowników, dla których nie ma innych dostępnych komercyjnie badań określających nadwrażliwość na alergeny zawodowe (punktowych testów skórnych, oznaczeń alergenowo swoistych IgE) [42]. Ustalenie pewnego, a nie tylko prawdopodobnego, rozpoznania jest szczególnie ważne w kontekście działań podejmowanych po rozpoznaniu astmy zawodowej, zwłaszcza podczas orzekania o istnieniu przeciwwskazań do pracy na stanowisku w kontakcie z alergenem, który wywołał astmę zawodową. Schemat postępowania diagnostycznego w polskich warunkach przedstawiono na rycinie 1.

Ze względów bezpieczeństwa SIC powinny być przeprowadzane w warunkach klinicznych. Dopuszcza się jednak zastosowanie testów inhalacyjnych w miejscu pracy, gdy:

- występują trudności w identyfikacji alergenu zawodowego,

- pacjent–pracownik jest narażony na wiele alergenów zawodowych i wykonywanie SIC w warunkach laboratoryjnych wymagałoby wydłużenia hospitalizacji nawet do kilkunastu tygodni,
- środowisko pracy nie może być wiarygodnie odtworzone w warunkach klinicznych (np. złożony technologicznie proces produkcyjny, brak możliwości pozyskania próbki alergenu),
- test przeprowadzony w warunkach laboratoryjnych dał wynik ujemny, testy immunologiczne nie wykazały nadwrażliwości na alergen zawodowy, a wywiad z dużym prawdopodobieństwem wskazuje na astmę zawodową [37].

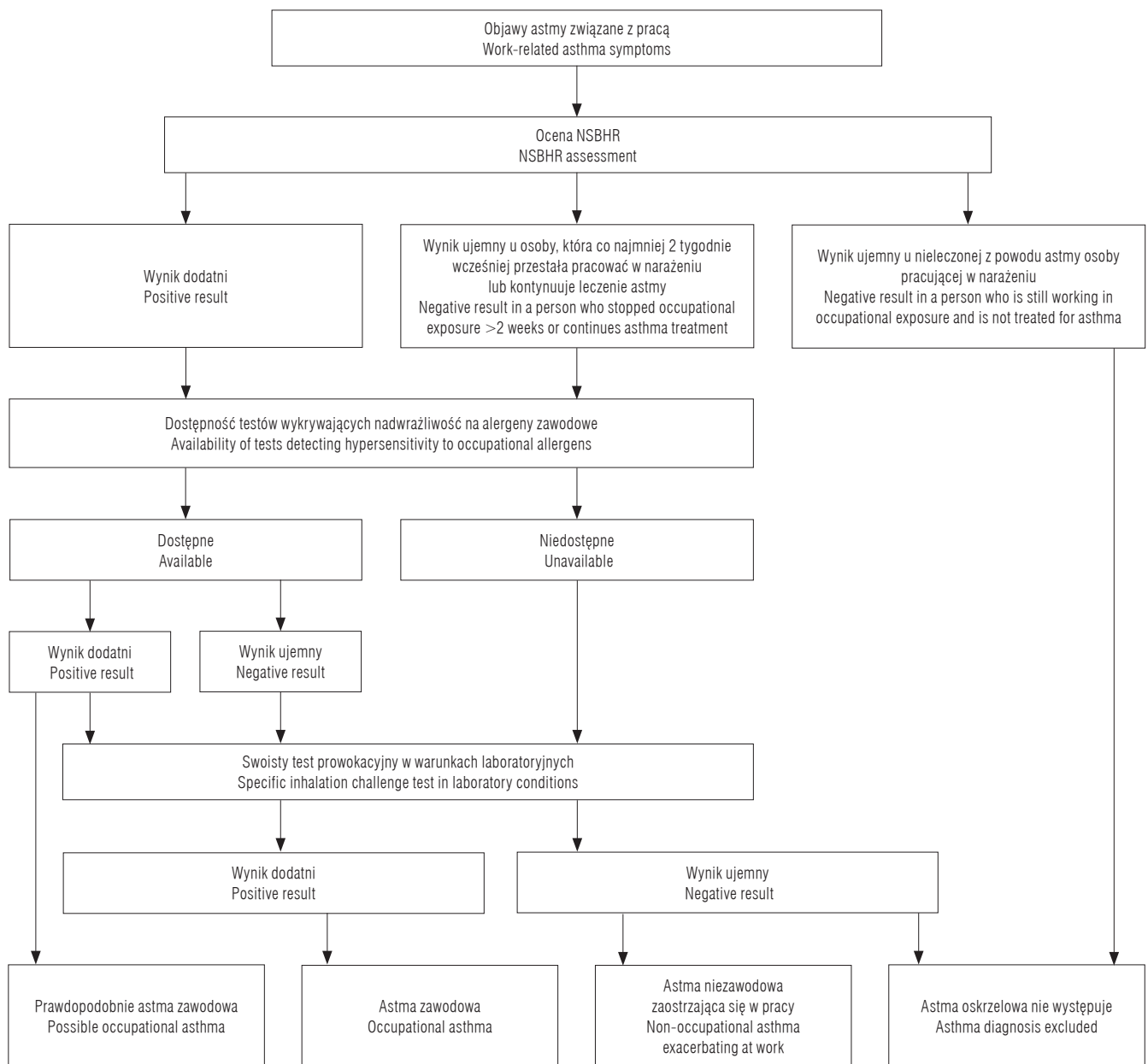
W przypadku testów prowokacyjnych wykonywanych w miejscu pracy ryzyko objawów niepożądanych ze strony układu oddechowego jest takie samo jak wtedy, gdy pacjent wykonuje swoją pracę, jednak w Polsce wykonanie takiego badania jest bardzo trudne. Proces diagnostyczny dotyczy zwykle osób już niepracujących lub przebywających na długotrwałym zwolnieniu, u których konieczne byłoby przeprowadzenie badań profilaktycznych wstępnych lub kontrolnych.

Przeciwwskazania do przeprowadzania SIC

Przeprowadzanie złożonych procedur diagnostycznych, jakimi są SIC, wymaga zachowania szczególnej ostrożności, zwłaszcza że są one przeprowadzane nie ze wskazań życiowych, tylko do celów orzeczniczych.

Przed testem najważniejsze jest ustalenie stanu klinicznego pacjenta i stopnia zaawansowania oraz kontroli astmy. W wytycznych Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI) dotyczących SIC z pospolitymi alergenami środowiska zalecono nieprzeprowadzanie testu u pacjentów z wartością natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (*forced expiratory volume in 1 s* – FEV₁) <70% wartości należnej (w.n.) [6]. O ile jednak testy z alergenami komunalnymi są wykonywane do celów badawczych lub do oceny skuteczności leków itp., to w przypadku astmy zawodowej ustalenie rozpoznania jest kluczowe dla dalszego postępowania z pacjentem. Dlatego uznano, że SIC w diagnostyce astmy zawodowej można przeprowadzić, jeśli wartość wskaźnika FEV₁ wynosi co najmniej 60% w.n. oraz 1,5 l.

Istnieją sytuacje kliniczne, w których wykonanie spirometrii powoduje dyskomfort u badanego lub bywa niebezpieczne dla jego zdrowia. Jeśli jej prawidłowe wykonanie nie jest możliwe (np. z powodu niedowładu mięśni twarzy, niestosowania się do poleceń persone-



NSBHR – nieswoista nadreaktywność oskrzeli / non-specific bronchial hyperresponsiveness.

Rycina 1. Schemat diagnostyczny stosowany w przypadku podejrzenia astmy oskrzelowej o etiologii zawodowej wykorzystywany w Klinice Chorób Zawodowych i Zdrowia Środowiskowego Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi

Figure 1. Diagnostic approach in suspicion of occupational asthma, as applied at the Department of Occupational Diseases and Environmental Health, the Nofer Institute of Occupational Diseases in Łódź

lu technicznego, bólów mięśniowych w obrębie klatki piersiowej), przeprowadzenie SIC jest wykluczone.

Przeciwwskazania do przeprowadzania SIC częściowo pokrywają się z przeciwwskazaniami do przeprowadzania badań spirometrycznych oraz inhalacyjnych testów oceny nadreaktywności nieswoistej oskrzeli z za-

stosowaniem histaminy, metacholiny lub mannitolu [6,8,9,43–45]. Obejmują następujące stany:

- brak zgody lub współpracy ze strony pacjenta;
- jakościowe i ilościowe zaburzenia świadomości;
- klaustrofobia (jeśli test jest przeprowadzany w niewielkiej komorze prowokacyjnej);

- każdy rodzaj odmy opłucnowej (w tym niedawno przebyta samoistna odma opłucnowa – do 2 tygodni od zakończenia skutecznego leczenia zachowawczego);
- krwioplucie;
- nieleczone zatorowość płucna w wywiadzie;
- wzmożone ciśnienie śródczaszkowe (np. w przebiegu guzów ośrodkowego układu nerwowego);
- wykryte tętniaki tętnic mózgowych i aorty;
- przebyty świeży udar mózgu (w ciągu ostatnich 3 miesięcy);
- przebyty świeży zawał mięśnia sercowego (w ciągu ostatnich 3 miesięcy);
- niestabilna, niekontrolowana lub źle kontrolowana choroba układu krążenia (napadowe lub nieleczone zaburzenia rytmu, nadciśnienie tętnicze – zaleca się, aby średnie ciśnienie tętnicze u pacjentów wykonujących forsowne manewry spirometryczne nie przekraczało 130 mm Hg);
- stan po implantacji kardiostymulatora do czasu wygojenia łoża stymulatora i rany;
- niekontrolowana padaczka;
- przebyta niedawno (w ciągu ostatnich 4 tygodni) operacja okulistyczna (zwłaszcza odwarstwienia siatkówki, usunięcia zaćmy), operacja laryngologiczna w obrębie nosogardzieli lub ucha, operacja w obrębie klatki piersiowej lub jamy brzusznej, operacja z zakresu chirurgii naczyniowej w obrębie kończyn dolnych;
- ostra lub niedawno przebyta infekcja układu oddechowego ze względu na utrzymywanie się nieswoistej nadreaktywności oskrzelowej (w ciągu ostatnich 6 tygodni) [46,47];
- przewlekły uporczywy kaszel, nudności i wymioty, biegunka, zawroty głowy, niedowład mięśni twarzy (brak możliwości prawidłowego wykonania badania spirometrycznego);
- ciąża i okres karmienia piersią (wszystkie kobiety w wieku rozrodczym powinny być informowane o potencjalnym zagrożeniu dla płodu w związku z przeprowadzaniem SIC oraz o możliwości przenikania do mleka alergenów i metacholiny stosowanych w teście oceniającym nieswoistą nadreaktywność oskrzeli);
- leczenie inhibitorami cholinesterazy (np. w przebiegu miastenii), które czasowo hamują reaktywność oskrzeli i mogą być przyczyną fałszywie negatywnego wyniku testu wziewnego z metacholiną [9].

Przebieg badania

Procedurę SIC przedstawiono na rycinie 2.

Dzień kontrolny

Przeprowadzenie SIC z alergenami zawodowymi musi być poprzedzone próbą prowokacyjną z zastosowaniem placebo. Substancja kontrolna, pozbawiona właściwości alergogennych, powinna być dobrana tak, aby organoleptycznie jak najbardziej przypominała alergen zawodowy. Mimo że pacjenta nie informuje się wprost o zastosowaniu placebo, w praktyce rzadko możliwe jest całkowite tzw. pojedyncze zaślepienie testu.

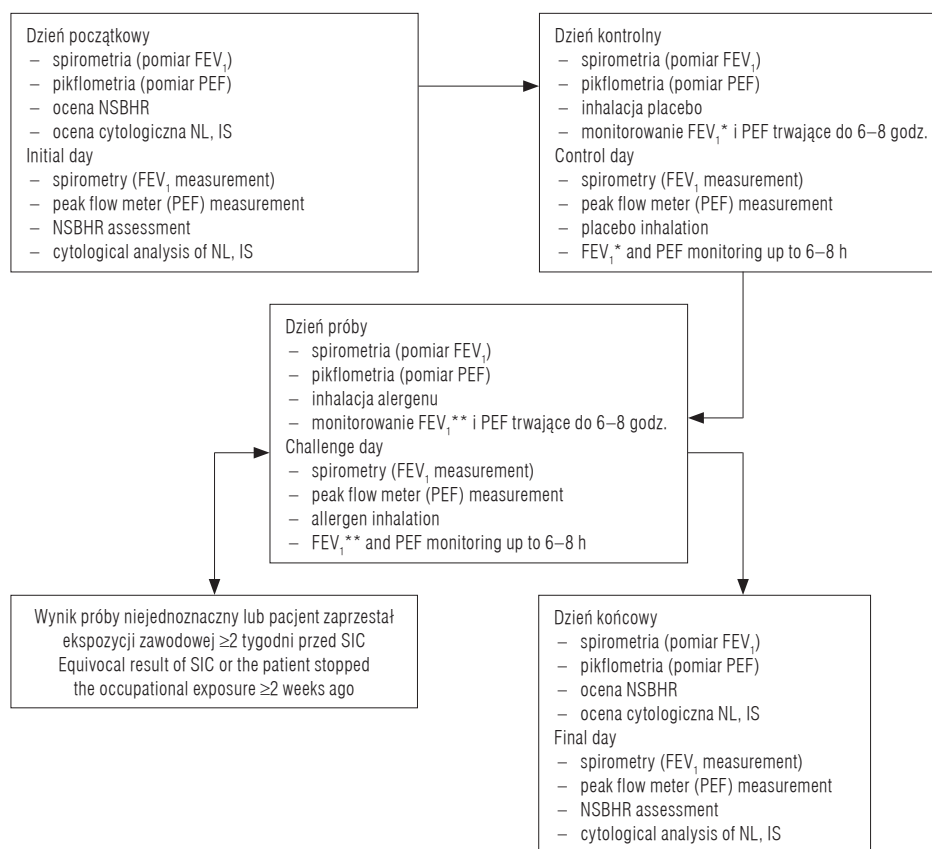
Jako substancji kontrolnych najczęściej używa się: laktozy lub skrobi – w przypadku prób z alergenami występującymi w postaci proszku (np. mąka, polepszacze, leki, pyły drewna), rękawic winylowych lub nitrylowych – placebo dla lateksu, obojętnych rozpuszczalników (np. 0,9% NaCl) – dla alergenów występujących w postaci płynnej. W próbach przeprowadzanych w IMP w Łodzi ekspozycja na substancję kontrolną trwa tyle, ile planowana ekspozycja na alergen zawodowy (zazwyczaj 10 min w przypadku płynu podawanego w nebulizacji i 30–60 min dla pozostałych substancji kontrolnych).

Celem próby kontrolnej jest ocena wyjściowego stanu klinicznego pacjenta. Jeśli od momentu przeprowadzenia próby podczas 6–8-godzinnego monitoringu spirometrycznego wahania parametru FEV₁ wykazująco najmniej 10-procentową zmienność względem wartości wyjściowej, należy odroczyć przeprowadzenie właściwej SIC z alergenem zawodowym do czasu ustabilizowania stanu pacjenta i uzyskania dobrej kontroli astmy [1]. Dzięki próbie prowokacyjnej z zastosowaniem placebo można także rozpoznać, czy występują niespecyficzne reakcje prowadzące do wzrostu nadreaktywności oskrzelowej (np. działanie drażniące zastosowanego pyłu lub roztworu obojętnego) [27].

Pochodzenie alergenów wykorzystywanych w SIC

Do przeprowadzenia SIC wykorzystuje się alergeny zawodowe identyfikowane na podstawie wywiadu uzyskanego od pacjenta oraz karty oceny narażenia zawodowego sporządzanej przez właściwy organ inspekcji sanitarnej na podstawie pomiarów przeprowadzanych w miejscu pracy i danych uzyskanych od pracodawcy. Istotne jest, aby materiał wykorzystywany podczas SIC pochodził z miejsca pracy osoby badanej ze względu na możliwość modulowania odpowiedzi immunologicznej ze strony oskrzeli przez tę samą substancję o zmienionych właściwościach fizykochemicznych [13,48–50].

W Polsce w toku postępowania diagnostyczno-orzeczniczego lekarz nadzorujący przebieg SIC ma prawo wystąpić do pracodawcy z prośbą o przekazanie próbki substancji w ilości niezbędnej do przeprowadzenia badań diagnostycz-



FEV₁ – pierwszosekundowa natężona objętość wydechu / forced expiratory flow in 1 sec, IS – płwocina indukowana / induced sputum, NL – popłuczyny nosowe / nasal lavage, NSBHR – nieswoista nadreaktywność oskrzeli / non-specific bronchial hyperresponsiveness, PEF – szczytowy przepływ wydechu / peak expiratory flow.

* Zmienność wskaźnika FEV₁ w dniu kontrolnym nie powinna przekraczać 10% / Variability of FEV₁ on the control day should not exceed 10%.

** Istotne obniżenie FEV₁ to spadek wartości wskaźnika o $\geq 15\%$ w odniesieniu do pomiaru wyjściowego sprzed próby, uzyskany w ≥ 2 kolejnych pomiarach / A significant fall in FEV₁ means at least a 15% decrease in relation to the pre-challenge value recorded in ≥ 2 consecutive measurements.

Rycina 2. Przebieg swoistego wziewnego testu prowokacyjnego (SIC)
Figure 2. Specific inhalation challenge (SIC) procedure chart

nych na mocy § 5.5 ust. 1 Rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 30 czerwca 2009 r. w sprawie chorób zawodowych [51].

Uzyskanie próbki materiału do SIC bywa trudne, zwłaszcza jeśli zakład pracy już nie istnieje lub pracodawca nie dysponuje środkami używanymi w czasie, gdy pracownik był zatrudniony w firmie. Można, w miarę dostępności, zastosować standaryzowane roztwory alergenów rozpuszczalnych w wodzie w nebulizacji [52]. Ze względów orzecznich istotne jest, aby pracodawca lub inspektor sanitarny potwierdził pochodzenie próbki ze stanowiska pracy pacjenta.

Metody i czas trwania swoistej ekspozycji wziewnej
Generalną zasadą jest prowadzenie swoistej wziewnej ekspozycji na alergeny o dużej masie cząsteczkowej w pierwszym dniu do momentu wystąpienia wczesnej odpowiedzi ze strony oskrzeli, ale nie dłużej niż przez godzinę, a w przypadku alergenów o małej masie cząsteczkowej – do 30 min ze względu na późną reakcję astmatyczną

występującą częściej niż w przypadku czynników o dużej masie cząsteczkowej [8,53–55].

W kolejnych dniach diagnostyki, jeśli konieczne jest powtórzenie SIC, czas ekspozycji można stopniowo wydłużać. Stężenie alergenu zawodowego w komorze prowokacyjnej nie powinno przekraczać referencyjnego dopuszczalnego stężenia w środowisku pracy (*occupational exposure limit* – OEL) określonego w karcie charakterystyki substancji/produktu.

W Klinice Chorób Zawodowych i Zdrowia Środowiskowego IMP w Łodzi podczas SIC najczęściej dąży się do odtworzenia warunków środowiska pracy (np. piekarz przesiewa określoną ilość mąki w komorze prowokacyjnej), a w większości przypadków czas trwania ekspozycji na alergen zawodowy to 30–60 min lub do momentu wystąpienia istotnego skurczu oskrzeli.

Krótsze narażenie narastające stopniowo (np. 10 s → 1 min → 5 min → 10 min → 15 min → 30 min → 60 min) zaleca się zwłaszcza w następujących przypadkach:

- u badanej osoby rozwinęła się w przeszłości reakcja anafilaktyczna, prawdopodobnie w następstwie kontaktu z testowanym alergenem,
- pacjent wyjściowo ma objawy ciężkiej nadreaktywności oskrzeli [stężenie metacholiny, które powoduje spadek FEV_1 o 20% (*provocative concentration* – PC_{20}), <0,25 mg/ml],
- SIC jest przeprowadzana z czynnikiem o wysokim potencjale alergizującym (np. enzymy, lateks) lub z czynnikami o małej masie cząsteczkowej.

Nie ustalono dokładnie czasu ekspozycji, po którym wynik SIC jednoznacznie można uznać za negatywny. Wiadomo na przykład, że u piekarzy, u których podczas 2-dniowego SIC nie nastąpiły zmiany FEV_1 ani PC_{20} , później objawy astmatyczne się nie rozwijały. Na podstawie retrospektywnego przeglądu 335 pozytywnych wyników SIC stwierdzono, że swoiste wziewne narażenie na alergen zawodowy trwające >2 godz. wzbudziło reakcję astmatyczną u 25% badanych [35]. Dalsza analiza z wykorzystaniem modelu wieloczynnikowej regresji liniowej wykazała, że dłuższy czas narażenia podczas SIC wiązał się z ekspozycją na czynniki o małej masie cząsteczkowej, wyjściowo niższą nieswoistą nadreaktywnością oskrzeli, starszym wiekiem badanych, krótszym okresem latencji od rozpoczęcia pracy w danym narażeniu do momentu wystąpienia objawów.

Wykazano, że pojedyncza zainhalowana dawka alergenu jest głównym czynnikiem determinującym odpowiedź ze strony oskrzeli [49,56]. Coraz powszechniejsze jest posługiwanie się terminem PD_{20} (*provocative dose*) oznaczającym dawkę alergenu potrzebną do wywołania 20-procentowego spadku parametru FEV_1 [57]. Dowiedziono, że w przypadku mąki pszennej skurcz oskrzeli zależy przede wszystkim od wchłoniętej dawki, a nie od samego stężenia alergenu podczas prowokacji [58]. W przypadku alergenów przygotowywanych w postaci roztworów do nebulizacji przyjmuje się, że wyjściowe stężenie alergenu powinno odpowiadać najniższemu stężeniu, które spowodowało progową odpowiedź w punktowych testach skórnych [48,59]. W przypadku alergenów występujących w postaci proszku również można stosować rozcieńczenia w obojętnym proszku laktozowym (od 1/1000 do 1/10). Ze względów bezpieczeństwa metody te mają szczególnie istotne znaczenie w przypadku alergenów, których działanie kliniczne na organizm człowieka jest słabo poznane [60,61].

Jeżeli konieczne jest przeprowadzenie kilku SIC z różnymi alergenami zawodowymi, kolejne ekspozycje należy wykonać po ustabilizowaniu stanu klinicznego pacjenta i powrocie parametru FEV_1 oraz poziomu nie-

swoistej nadreaktywności oskrzelowej do wartości wyjściowych uzyskanych przed testem z placebo [1].

Monitorowanie przebiegu SIC

Ocena odpowiedzi ze strony oskrzeli

Celem stosowania SIC w diagnostyce astmy zawodowej jest zweryfikowanie, czy ekspozycja na alergen wziewny środowiska pracy wywołuje określoną odpowiedź ze strony oskrzeli, tj. obturację dróg oddechowych, rozwój lub wzrost nieswoistej nadreaktywności wziewnej i/lub rozwój zapalenia alergicznego w obrębie dróg oddechowych.

Obturatorcja dróg oddechowych

Pierwszosekundowa natężona objętość wydechowa jest dobrze wystandaryzowanym i powtarzalnym parametrem spirometrycznym ocenianym w przebiegu SIC [45,62]. Pomiar szczytowego przepływu wydechowego (*peak expiratory flow* – PEF) wykazuje powtarzalność i czułość podobną do FEV_1 [63], jednak w większym stopniu zależy od wysiłku mięśniowego i w warunkach klinicznych nie ma żadnej przewagi nad oceną FEV_1 w badaniu spirometrycznym [64]. Pomiar oporów w drogach oddechowych, m.in. wykonywane przez zastosowanie techniki oscylacji wymuszonych i badania bodypletyzmoграфiczne [65–68], mimo że nie zależą od wysiłku mięśniowego, nie są zalecane z powodu mniejszej powtarzalności i konieczności dysponowania profesjonalnym, bardzo drogim sprzętem. Ich zastosowanie bywa przydatne w przypadku osób, które nie są w stanie wykonać manewrów spirometrycznych w sposób powtarzalny i uzyskują niejednoznaczne pomiary FEV_1 podczas monitorowania przebiegu SIC [69].

Badanie spirometryczne z oceną FEV_1 powinno być wykonywane w 10–15-minutowych przedziałach czasowych w pierwszej godz. po zakończeniu swoistej ekspozycji wziewnej, a następnie co 30–60 min w ciągu kolejnych 6–8 godz. monitorowania. Zaleca się wykonanie pomiaru także po 24 godz. od zakończenia ekspozycji, aby ujawnić ewentualne późne reakcje długotrwałe [70].

Typy reakcji astmatycznych

Podczas SIC można zaobserwować nietypowe oraz 3 typowe wzorce reakcji astmatycznej [48,55].

Pierwszy wzorec typowy to wczesna (natychmiastowa) odpowiedź obserwowana zwykle już w pierwszych minutach od zakończenia SIC i ustępująca w ciągu 1–2 godz. Izolowana wczesna odpowiedź ze strony oskrzeli charakteryzuje SIC z alergenami o dużej masie cząsteczkowej [71], częściej występuje u kobiet, pala-

czy tytoniu, pacjentów z astmą trwającą dłuższy czas, a także u osób z wyjściowo wyższym FEV_1 i niższym stopniem nieswoistej nadreaktywności oskrzeli (*non-specific bronchial hyperresponsiveness* – NSBHR) [72]. Drugi – izolowana późna reakcja oraz wzorce nietypowe – częściej pojawia się w przebiegu SIC z alergenami o małej masie cząsteczkowej [55,71–73]. Reakcje późne rozwijają się po 2 godz. od zakończenia swoistej ekspozycji wziewnej. Trzecim jest odpowiedź dwufazowa (tj. współwystępowanie odpowiedzi wczesnej i późnej).

Wzorce nietypowe obejmują: przedłużoną reakcję natychmiastową do kilku godzin od zakończenia swoistej inhalacji alergenu, reakcję postępującą w czasie, która zwykle wymaga podania leków bronchodylatoryjnych w czasie monitoringu, oraz reakcję kwadratowo-falową podobną do reakcji dwufazowej, jednak bez powrotu FEV_1 do wartości wyjściowych pomiędzy fazami wczesną i późną.

Monitorowanie parametrów wentylacyjnych

Monitoring spirometryczny w warunkach laboratoryjnych jest prowadzony przez co najmniej 6–8 godz. od swoistej ekspozycji w komorze prowokacyjnej (także w dniu kontrolnym po zastosowaniu placebo) [6,8,48]. Uważa się, że jeśli w tym czasie nie obserwuje się istotnych spadków parametru FEV_1 (>10% w stosunku do wartości wyjściowej), to ryzyko późniejszego wystąpienia groźnych incydentów astmatycznych jest stosunkowo niewielkie [1]. W Klinice Chorób Zawodowych i Zdrowia Środowiskowego pacjenci są jednak ze względów bezpieczeństwa hospitalizowani co najmniej przez 24 godz. po przeprowadzeniu SIC. W tym czasie, poza odpoczynkiem w nocy, pacjent powinien samodzielnie co godzinę wykonywać pomiary FEV_1 i/lub PEF przy użyciu przenośnych aparatów, w których pamięci można zapisywać wyniki. Istotne jest, aby odpowiednio wcześniej przeszkolić pacjentów, jak prawidłowo wykonywać takie pomiary. Zdarzają się jednak wyniki zafałszowane u osób symulujących chorobę.

Nieswoista nadreaktywność oskrzelowa

Ocena nieswoistej nadreaktywności oskrzelowej w teście z metacholiną, histaminą, monofosforanem adenozyny lub mannitolem powinna być przeprowadzona wyjściowo i co najmniej raz po upływie 24 godz. od zakończenia SIC [8,9].

Zapalenie w drogach oddechowych

Ocena zapalenia w drogach oddechowych pomaga interpretować wyniki SIC, zwłaszcza w przypadkach, w któ-

rych nie obserwuje się istotnych spadków FEV_1 podczas monitorowania próby.

■ Ocena składu płwociny uzyskanej metodą indukcji: badania prospektywne wykazały, że wzrost liczby eozynofiliów w płwocinie indukowanej (*induced sputum* – IS) po przeprowadzeniu SIC w stosunku do oceny wyjściowej jest wczesnym markerem rozwoju specyficznej odpowiedzi astmatycznej ze strony oskrzeli w przypadku powtarzanej kilkakrotnie ekspozycji na alergen zawodowy [74]. Wzrost odsetka eozynofiliów w IS o co najmniej 3% po 2-godzinnej SIC charakteryzuje się 67-procentową czułością i 97-procentową swoistością w przewidywaniu rozwoju astmatycznej reakcji w kolejnych próbach [74]. W przypadku pozytywnych wyników testów, zwłaszcza z alergenami o małej masie cząsteczkowej, opisywano także wzrost liczby neutrofilów w IS, jednak obserwacje te wymagają dalszych badań [74–76]. Jeżeli po SIC odsetek eozynofiliów znamienne wzrasta, ale nie obserwuje się spadków FEV_1 oraz obecności NSBHR, należy rozważyć rozpoznanie eozynofilowego zapalenia oskrzeli, które w Polsce nie jest uznawane za chorobę zawodową z powodów legislacyjnych (brak takiej jednostki chorobowej w wykazie chorób zawodowych) [77–79].

■ Ocena stężenia wydychanego tlenu azotu: u osób, u których istnieją przeciwwskazania do indukcji płwociny lub od których nie uzyskano próbek odpowiedniej jakości do analizy cytologicznej, można zastosować metodę rejestracji zmian stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym (*fractional exhaled nitric oxide* – FeNO) [80,81], jednak dane z piśmiennictwa w przypadku oceny FeNO w przebiegu SIC z alergenami zawodowymi są sprzeczne [82–87]. Znamienne wzrost stężenia wydychanego tlenu azotu obserwowano dopiero po 24 godz. od swoistej ekspozycji, która wywołała dodatnią odpowiedź ze strony oskrzeli, a znamienne wzrost odsetka eozynofiliów w IS stwierdzano już w 7. godzinie [85,88]. Co więcej, zmiany stężenia FeNO były mniej wyraźne niż w przypadku zmian cytologicznych w IS [88]. W przypadku astmy zawodowej wywołanej alergenami o dużej masie cząsteczkowej obserwowano istotniejszy wzrost stężenia FeNO po SIC [71].

Proponuje się następujące wartości progowe FeNO świadczące o znamienym wyniku: wzrost stężenia tlenu azotu o 30–40% w stosunku do wartości wyjściowej sprzed SIC [86,87] i wzrost o co najmniej 20% dla wartości wyjściowych >50 ppb lub o co najmniej 10 ppb dla wartości wyjściowych <50 ppb [89]. Znamienne

wzrost FeNO potwierdza rozwój zapalenia w drogach oddechowych po swoistej inhalacji alergenu, jednak jego brak nie stanowi potwierdzenia negatywnego wyniku SIC.

W Polsce pomiar wartości FeNO nie jest powszechnie wykorzystywany w monitorowaniu SIC. Sytuacja ta powinna zmienić się w związku z większą dostępnością i miniaturyzacją analizatorów pomiaru tlenu azotu w powietrzu wydychanym.

Inne metody pomocnicze

Ocena odpowiedzi ze strony błony śluzowej nosa podczas SIC bywa bardzo przydatna, ponieważ z astmą oskrzelową często współistnieje alergiczny nieżyt nosa o etiologii zawodowej. Pomaga także pośrednio w diagnostyce samej astmy zawodowej ze względu na uogólniony proces zapalny rozwijający się w drogach oddechowych po prowokacji alergenem. Bardzo istotne jest zestawienie objawów ze strony górnych dróg oddechowych, pojawiających się w przebiegu SIC z zastosowaniem metod obiektywnych, tj. cytologicznej oceny popłuczyn nosowych (*nasal lavage* – NL), wymazu z przewodu nosowego lub pomiarów szczytowego nosowego przepływu wdechowego (*peak nasal inspiratory flow* – PNIF) oceniającego drożność nosa [90,91]. Za istotną zmianę uważa się wzrost odsetka eozynofiliów w materiale uzyskanym z nosa po SIC w stosunku do wartości wyjściowej – po testach odsetek ten musi wynosić co najmniej 5%.

W Klinice Chorób Zawodowych i Zdrowia Środowiskowego rutynowo stosuje się analizę popłuczyn nosowych jako jedną z procedur diagnostycznych alergicznego nieżyty nosa o etiologii zawodowej oraz astmy zawodowej spowodowanej alergią na czynniki o dużej i małej masie cząsteczkowej. Próbkę NL są pobierane przed SIC oraz po 4 i 24 godz. od jej przeprowadzenia. Wymazy komórkowe lub szczoteczkowe z nosa charakteryzują się mniejszą powtarzalnością z powodu niewielkiej powierzchni błony śluzowej w jamie nosowej, z której pobierany jest materiał, oraz mniejszą wiarygodnością z powodu wynikającego z techniki pobierania wymazu nadmiaru komórek nabłonkowych w preparacie [92].

Interpretacja wyników SIC

Dodatni wynik SIC potwierdza utrzymujący się (obserwowany w co najmniej 2 następujących po sobie pomiarach spirometrycznych) spadek $FEV_1 > 15\%$ w stosunku do wartości wyjściowych, przy założeniu maksymalnie 10-procentowej zmienności FEV_1 w ciągu 6–8 godz.

monitoringu spirometrycznego prowadzonego w dniu kontrolnym. Ta progowa wartość zmienności wskaźnika FEV_1 jest arbitralna: bardziej racjonalne byłoby wzięcie pod uwagę codziennej osobniczej zmienności FEV_1 w okresie „pozaklinicznym”. Metoda codziennej obserwacji pacjenta w dniach wolnych od pracy jest bardziej czuła niż posługiwanie się ustaloną wartością progową, ale wymaga wykonywania seryjnych pomiarów FEV_1 w przynajmniej 3 kolejnych dniach, w których badany nie podlega ekspozycji na czynnik obecny w środowisku pracy [64,93,94]. Dotychczas nie wypracowano konsensusu w sprawie interpretacji pomiarów PEF po SIC, którego zmienność dobową jest zdecydowanie wyższa niż FEV_1 .

Za znamienne wzrost nieswoistej nadreaktywności oskrzeli (*non-specific bronchial hyperresponsiveness* – NSBHR) po SIC uważa się przynajmniej 3-krotnie mniejszą dawkę/stężenie metacholiny/histaminy powodującą 20-procentowy spadek FEV_1 w stosunku do wartości wyjściowej [95,96]. Kwestią dyskusyjną pozostaje to, czy znamienne wzrost NSBHR po SIC w przypadku braku co najmniej 15-procentowych spadków FEV_1 w stosunku do wartości z dnia kontrolnego należy traktować jako dodatni wynik próby: na pewno jednak ponad 2-krotny wzrost NSBHR, nawet w przypadku nieobserwowania jakichkolwiek spadków FEV_1 podczas monitorowania SIC, stanowi wskazanie do ponownego wykonania testów [95–97].

W praktyce Kliniki Chorób Zawodowych i Zdrowia Środowiskowego SIC, która spowodowała co najmniej 3-krotny wzrost NSBHR i jednocześnie znamienne zmiany o typie zapalenia alergicznego potwierdzone badaniem IS, uważa się za dodatnią, nawet jeśli nie wystąpiły istotne spadki FEV_1 : w takiej sytuacji badanie nie jest powtarzane.

Ograniczenia zastosowania SIC

Wyniki fałszywie ujemne

Dodatni wynik SIC potwierdza rozpoznanie astmy zawodowej, ale wynik ujemny nie zawsze pozwala wykluczyć chorobę, ponieważ może być fałszywie ujemny [2]. Dlatego SIC uważa się za metodę referencyjną w diagnostyce astmy zawodowej, odchodząc od dotychczas stosowanego terminu „złoty standard diagnostyczny” [3,5].

Przyczynami uzyskania wyników fałszywie ujemnych mogą być:

- zastosowanie niewłaściwych alergenów zawodowych lub właściwych, ale podanych w nieodpowiedniej dawce/postaci;

- konieczność stosowania farmakoterapii w czasie SIC (zwłaszcza GKS wziewnych lub systemowych, leków bronchodylatacyjnych, leków antycholinergicznym stosowanych np. w leczeniu miastenii);
- wygaszenie nadreaktywności oskrzeli u pracowników, którzy nie kontynuują ekspozycji zawodowej (byli pracownicy lub osoby niepracujące z powodu orzeczonej przez lekarza dłuższej czasowej niezdolności do pracy, pracownicy po urlopach) [98]; wiele badań wyklucza jednak zależność pomiędzy wygaszeniem NSBHR a odpowiedzią oskrzeli na kontakt z alergenem zawodowym [99–102].

Ryzyko uzyskania fałszywie ujemnych wyników SIC z powodu zastosowania niewłaściwego alergenu można zminimalizować poprzez dokładne zebranie wywiadu zawodowego dotyczącego rodzaju narażenia w środowisku pracy oraz określenie okoliczności, w jakich pojawiają się objawy sugerujące astmę zawodową. W każdym przypadku należy także ocenić narażenie zawodowe na podstawie danych uzyskanych od samego pracodawcy, kart charakterystyki związków chemicznych, wyników pomiarów przeprowadzonych przez inspekcje sanitarne. Bardzo ważne jest podanie alergenu podczas SIC zgodnie z ustalonymi standardami (jeśli istnieją i są dostępne roztwory standaryzowane alergenów) lub w takiej formie, w jakiej czynnik jest obecny w środowisku pracy, np. w postaci cieczy o określonej temperaturze, która wpływa na parowanie (prawidłowe odtworzenie warunków pracy).

W przypadku prób, w których nie obserwuje się znamiennych spadków FEV_1 , w tym u pacjentów wymagających podawania leków β_2 -mimetycznych, należy dążyć do uzyskania materiału biologicznego do analiz cytologicznych (IS, NL z oceną eozynofilii) [74]. Jest to metoda, z której często korzysta się w Klinice Chorób Zawodowych i Zdrowia Środowiskowego w przypadku pacjentów, u których nie można odstawić leków rozszerzających oskrzela, ale których stan pozwala na podanie ich próbie prowokacyjnej. Potwierdzenie wystąpienia typowych zmian zapalnych w drogach oddechowych związanych z ekspozycją na alergen zawodowy w IS lub NL jest ważną informacją wpływającą na decyzję orzeczniczą.

Prawdopodobieństwo uzyskania wyników fałszywie ujemnych SIC w związku z wygaszeniem NSBHR należy zredukować poprzez odpowiednie wydłużenie czasu trwania testów lub kilkukrotne powtarzanie swoistych ekspozycji w kolejnych następujących po sobie dniach [35]. Jeżeli pomimo to nie uzyskuje się jednoznacznych wyników SIC, a wywiad sugeruje astmę zawodową, przed

wykluczeniem choroby należy rozważyć możliwość przeprowadzenia oceny pracownika na stanowisku pracy.

Wyniki fałszywie dodatnie

Wyniki fałszywie dodatnie, zwłaszcza w fazie wczesnej, mogą być rezultatem niespecyficznego działania drażniącego na oskrzela materiału prowokacyjnego [2,3,97,103]. Badania cytologiczne NL i IS pozwalają różnicować reakcje z podrażnienia z reakcjami alergicznymi. Zastosowanie placebo w dniu kontrolnym ma m.in. na celu wytypowanie tych osób, które mogą być podatne na rozwój reakcji niespecyficznego w drogach oddechowych. W większości przypadków występowaniu nieswoistych reakcji powinno zapobiegać przeprowadzanie SIC w granicach stężeń normatywów higienicznych dla poszczególnych substancji [104–106]. Przydatne jest więc monitorowanie stężenia alergenu w czasie testów. Zaleca się także prowadzenie prowokacji ze wzrastającym stężeniem alergenu w określonych interwałach czasowych [13–15]. Należy pamiętać, że przebieg SIC z powodu wzrostu NSBHR mogą fałszować rozwijające się infekcje układu oddechowego oraz rozpoczęcie palenia lub zwiększenie liczby wypalanych przez pacjenta papierosów [9].

Objawy niepożądane w przebiegu SIC

Doświadczenia wyspecjalizowanych ośrodków badawczych przeprowadzających SIC wskazują, że testy, które odbyły się pod ścisłym nadzorem medycznym według określonych procedur, wiążą się z minimalnym ryzykiem rozwoju ciężkich reakcji astmatycznych (ryzyko jest trochę wyższe w przypadku prowokacji z alergenami o małej masie cząsteczkowej) [54,107]. Częściej obserwuje się zaostrzenie przebiegu astmy z wystąpieniem lub nasileniem objawów nocnych [108]. Dlatego zaleca się włączenie lub zwiększenie dawki steroidowych leków wziewnych 4–6 dni po zakończeniu SIC u osób, które rozwinęły reakcje późnego typu, aby wygasić proces zapalny i NSBHR [6]. U ok. 5% pacjentów z pozytywnym wynikiem SIC obserwuje się gorączkę i objawy grypopodobne [109]. Wydaje się, że wzrost temperatury ciała częściej dotyczy pacjentów, u których rozwinęła się późna lub atypowa reakcja astmatyczna, zwłaszcza po próbie z alergenami o małej masie cząsteczkowej (głównie diizocyjaninami i metalami). Reakcje anafilaktyczne i uogólnione skórne w przebiegu SIC obserwowano sporadycznie [110–113]. Zaleca się jednak maksymalne ograniczenie kontaktu skóry z alergenem w czasie SIC poprzez stosowanie odzieży ochronnej

i rękawic, chyba że wywiad wskazuje na występowanie pokrzywki kontaktowej.

WNIOSKI

Swoiste wziewne testy prowokacyjne są uznaną metodą referencyjną w diagnostyce astmy zawodowej. Dostępność tej metody diagnostycznej jest jednak ograniczona z powodu konieczności przeprowadzania procedury w wyspecjalizowanych ośrodkach badawczych posiadających doświadczenie w diagnostyce alergicznych chorób zawodowych układu oddechowego. Głównym celem wytycznych grupy ekspertów ERS zajmujących się alergią zawodową oraz niniejszej publikacji jest przedstawienie wytycznych do przeprowadzania SIC, praktycznych wskazówek dla pracowników ośrodków, w których procedury te są prowadzone bądź wdrażane, oraz wyjaśnienie kryteriów interpretacyjnych testów mających ogromne znaczenie w orzecznictwie zawodowym.

PIŚMIENNICTWO

- Vandenplas O., Suojalehto H., Aasen T.B., Baur X., Burge P.S., de Blay F. i wsp.: Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur. Respir. J.* 2014;43(6):1573–1587, <https://doi.org/10.1183/09031936.00180313>
- Nicholson P.J., Cullinan P., Taylor A.J., Burge P.S., Boyle C.: Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup. Environ. Med.* 2005;62:290–299, <https://doi.org/10.1136/oem.2004.016287>
- Tarlo S.M., Balmes J., Balkissoon R., Beach J., Beckett W., Bernstein D. i wsp.: Diagnosis and management of work-related asthma: American College of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest* 2008;134:1S–41S, <https://doi.org/10.1378/chest.08-0201>
- Baur X., Sigsgaard T., Aasen T.B., Burge P.S., Heederik D., Henneberger P. i wsp.: Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur. Respir. J.* 2012;39:529–545, <https://doi.org/10.1183/09031936.00096111>
- Beach J., Russell K., Blitz S., Hooton N., Spooner C., Lemiere C. i wsp.: A systematic review of the diagnosis of occupational asthma. *Chest* 2007;131:569–578, <https://doi.org/10.1378/chest.06-0492>
- Melillo G., Bonini S., Cocco G., Davies R.J., de Monchy J.G., Frolund L. i wsp.: EAACI provocation tests with allergens. Report prepared by the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee on provocation tests with allergens. *Allergy* 1997;52, Supl. 35:1–35, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1997.tb04814.x>
- Suojalehto H., Cullinan P.: European Respiratory Society Task Force on Specific Inhalation Challenges with Occupational Agents.: Specific inhalation challenge tests for occupational asthma in Europe: a survey. *Eur. Respir. Rev.* 2014;23(132):266–270, <https://doi.org/10.1183/09059180.0000414>
- Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer P.H., Cockcroft D.W., O'Byrne P.M., Anderson S.D. i wsp.: Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J. Suppl.* 1993;16:53–83, <https://doi.org/10.1183/09041950.053s1693>
- Crapo R.O., Casaburi R., Coates A.L., Enright P.L., Hankinson J.L., Irvin C.G. i wsp.: Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2000;161:309–329, <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.1.at11-99>
- Bateman E.D., Hurd S.S., Barnes P.J., Bousquet J., Drazen J.M., FitzGerald M. i wsp.: Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur. Respir. J.* 2008;31:143–178, <https://doi.org/10.1183/13993003.51387-2007>
- Simons F.E., Arduso L.R., Bilo M.B., Dimov V., Ebisawa M., El-Gamal Y.M. i wsp.: 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012;12:389399, <https://doi.org/10.1097/aci.0b013e328355b7e4>
- Cloutier Y., Malo J.L.: Update on an exposure system for particles in the diagnosis of occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 1992;5:887–890
- Vandenplas O., Malo J.L., Cartier A., Perreault G., Cloutier Y.: Closed-circuit methodology for inhalation challenge tests with isocyanates. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992;145:582–587, <https://doi.org/10.1164/ajrccm/145.3.582>
- Fabries J.F., Choudat D., Wrobel R., Cloutier Y., Dessanges J.F., Villette C. i wsp.: Computerized equipment for the delivery of inhaled doses of solid particles in specific bronchial challenge. *J. Aerosol Med.* 2000;13:1–10, <https://doi.org/10.1089/jam.2000.13.1>
- Caron S., Boileau J.C., Malo J.L., Leblond S.: New methodology for specific inhalation challenges with occupational agents. *Respir. Res.* 2010;11:72, <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-72>

16. Crimi N., Palermo F., Oliveri R., Polosa R., Settineri I., Mistretta A.: Protective effects of inhaled ipratropium bromide on bronchoconstriction induced by adenosine and methacholine in asthma. *Eur. Respir. J.* 1992;5:560–565
17. Ahrens R., Bonham A., Maxwell G., Weinberger M.: A method for comparing the peak intensity and duration of action of aerosolized bronchodilators using bronchoprovocation with methacholine. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984;129:903–906
18. Greenspon L., Morrissey W.: Factors that contribute to inhibition of methacholine-induced bronchoconstriction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986;133:735–739
19. Wilson N., Green S., Coe C., Barnes P.: Duration of protection by oxitropium bromide against cholinergic challenge. *Eur. J. Respir. Dis.* 1987;71:455–458
20. Derom E., Pauwels R., Van Der Straeten M.: The effect of inhaled salmeterol on methacholine responsiveness in subjects with asthma up to 12 hours. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992;89:811–815, [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(92\)90435-5](https://doi.org/10.1016/0091-6749(92)90435-5)
21. Cockcroft D., Swystun V.: Effect of single doses of S-salbutamol, R-salbutamol, racemic salbutamol and placebo on the airway response to methacholine. *Thorax* 1997;52:845–848, <https://doi.org/10.1136/thx.52.10.845>
22. McWilliams B., Menendez R., Kelley H., Howick J.: Effects of theophylline on inhaled methacholine and histamine in asthmatic children. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984;130:193–119, <https://doi.org/10.1164/arrd.1984.130.2.193>
23. Magnussen H., Reuss G., Jorres R.: Theophylline has a dose-related effect on the airway response to inhaled histamine and methacholine in asthmatics. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987;136:1163–1167, <https://doi.org/10.1164/ajrccm/136.5.1163>
24. Pepys J., Davies R.J., Breslin A.B., Hendrick D.J., Hutchcroft B.J.: The effects of inhaled beclomethasone dipropionate (Becotide) and sodium cromoglycate on asthmatic reactions to provocation tests. *Clin. Allergy* 1974;4:13–24, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1974.tb01358.x>
25. Burge P.S., Efthimiou J., Turner-Warwick M., Nelmes P.T.: Double-blind trials of inhaled beclomethasone dipropionate and flucortin butyl ester in allergen-induced immediate and late asthmatic reactions. *Clin. Allergy* 1982;12:523–531, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1982.tb02551.x>
26. Fabbri L.M., Chiesura-Corona P., Dal Vecchio L., di Giacomo G.R., Zocca E., de Marzo N. i wsp.: Prednisone inhibits late asthmatic reactions and the associated increase in airway responsiveness induced by toluene-diisocyanate in sensitized subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985;132:1010–1014, <https://doi.org/10.1164/ajrccm/136.6.1403>
27. Cockcroft D.W., Murdock K.Y.: Comparative effects of inhaled salbutamol, sodium cromoglycate, and beclomethasone dipropionate on allergen-induced early asthmatic responses, late asthmatic responses, and increased bronchial responsiveness to histamine. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1987;79:734–740, [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(87\)90204-1](https://doi.org/10.1016/0091-6749(87)90204-1)
28. Mapp C., Boschetto P., dal Vecchio L., Crescioli S., de Marzo N., Paleari D. i wsp.: Protective effect of antiasthma drugs on late asthmatic reactions and increased airway responsiveness induced by toluene diisocyanate in sensitized subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987;136:1403–1407, <https://doi.org/10.1164/ajrccm/136.6.1403>
29. Cockcroft D.W., McParland C.P., O'Byrne P.M., Manning P., Friend J.L., Rutherford B.C. i wsp. Beclomethasone given after the early asthmatic response inhibits the late response and the increased methacholine responsiveness and cromolyn does not. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1993;91:1163–1168, [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(93\)90319-b](https://doi.org/10.1016/0091-6749(93)90319-b)
30. Gauvreau G.M., Doctor J., Watson R.M., Jordana M., O'Byrne P.M.: Effects of inhaled budesonide on allergen-induced airway responses and airway inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1996;154:1267–1271, <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.5.8912734>
31. Kelly E.A., Busse W.W., Jarjour N.N.: Inhaled budesonide decreases airway inflammatory response to allergen. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2000;162:883–890, <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.3.9910077>
32. Inman M.D., Watson R.M., Rerecich T., Gauvreau G.M., Lutsky B.N., Stryzak P. i wsp.: Dose-dependent effects of inhaled mometasone furoate on airway function and inflammation after allergen inhalation challenge. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2001;164:569–574, <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.4.2007063>
33. Subbarao P., Dorman S.C., Rerecich T., Watson R.M., Gauvreau G.M., O'Byrne P.M.: Protection by budesonide and fluticasone on allergen-induced airway responses after discontinuation of therapy. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2005;115:745–750, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.11.023>
34. Jensen J., Dahl R., Steffensen F.: Bronchial reactivity to cigarette smoke in smokers: repeatability, relationship to methacholine reactivity, smoking, and atopy. *Eur. Respir. J.* 1998;11:670–676
35. D'Alpaos V., Vandenplas O., Evrard G., Jamart J.: Inhalation challenges with occupational agents: Threshold duration of exposure. *Respir. Med.* 2013;107:739–744, <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.01.008>
36. Henderson J., O'Connell F., Fuller R.: Decrease of histamine induced bronchoconstriction by caffeine in mild asthma. *Thorax* 1993;48:824–826, <https://doi.org/10.1136/thx.48.8.824>

37. Vandenplas O., Suojalehto H., Cullinan P.: Diagnosing occupational asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2017;47(1):6–18, <https://doi.org/10.1111/cea.12858>
38. Henneberger P.K., Redlich C.A., Callahan D.B., Harber P., Lemiere C., Martin J. i wsp.: An official american thoracic society statement: work-exacerbated asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;184:368–378, <https://doi.org/10.1164/rccm.812011st>
39. Tarlo S.M., Leung K., Broder I., Silverman F., Holness D.L.: Asthmatic subjects symptomatically worse at work: prevalence and characterization among a general asthma clinic population. *Chest* 2000;118:1309–1314, <https://doi.org/10.1378/chest.118.5.1309>
40. Wiszniewska M., Walusiak-Skorupa J.: Diagnosis and frequency of work-exacerbated asthma among bakers. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(5):370–375, <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.08.004>
41. Vandenplas O., Dressel H., Nowak D., Jamart J.: What is the optimal management option for occupational asthma? *Eur. Respir. Rev.* 2012;21:97–104, <https://doi.org/10.1183/09059180.00004911>
42. Wiszniewska M., Pałczyński C., Krawczyk-Szulc P., Witczak T., Cyran A., Walusiak-Skorupa J.: Occupational allergy to *Limonium sinuatum*: a case report. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* 2011;24(3):304307, <https://doi.org/10.2478/s13382-011-0025-z>
43. Crapo R.O.: Pulmonary-function testing. *N. Engl. J. Med.* 1994;331:25–30, <https://doi.org/10.1056/NEJM199407073310107>
44. Cooper B.G.: Republished review: An update on contraindications for lung function testing. *Postgrad. Med. J.* 2011;87(1032):724–733, <https://doi.org/10.1136/pgmj.2010.139881rep>
45. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A. i wsp.: Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005;26:319–338, <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
46. Empey D., Laitinen L., Jacobs L., Gold W., Nadel J.: Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976;113:131–139
47. Cheung D., Dick E., Timmers M., deKlerk E., Spaan W., Sterk P.: Rhinovirus inhalation causes long-lasting excessive airway narrowing in response to methacholine in asthmatic subjects in vivo. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995;152:1490–1496, <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.5.7582282>
48. Pepys J., Hutchcroft B.J.: Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1975;112:829–859
49. Vandenplas O., Cartier A., Lesage J., Cloutier Y., Perreault G., Grammer L.C. i wsp.: Prepolymers of hexamethylene diisocyanate as a cause of occupational asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993;91:850–861, [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(93\)90342-d](https://doi.org/10.1016/0091-6749(93)90342-d)
50. Lemièrre C., Desjardins A., Cloutier Y., Drolet D., Perrault G., Cartier A. i wsp.: Occupational asthma due to formaldehyde resin dust with and without reaction to formaldehyde gas. *Eur. Respir. J.* 1995;8:861–865
51. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 30 czerwca 2009 r. w sprawie chorób zawodowych. *DzU z 2009 r. nr 105, poz. 869 z późn. zm.*
52. van Kampen V., Merget R., Rabstein S., Sander I., Bruening T., Broding H.C. i wsp.: Comparison of wheat and rye flour solutions for skin prick testing: a multi-centre study (Stad 1). *Clin. Exp. Allergy* 2009;39:1896–1902, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03342.x>
53. Vandenplas O., Cartier A., Malo J.L.: Occupational challenge tests. W: Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L., Bernstein D. [red.]. *Asthma in the workplace*. Wyd. 3. Taylor & Francis, New York 2006, ss. 227–252, <https://doi.org/10.3109/9780849374531>
54. Vandenplas O., D'Alpaos V., Evrard G., Jamart J.: Incidence of severe asthmatic reactions after challenge exposure to occupational agents. *Chest* 2013;143(5):1261–1268, <https://doi.org/10.1378/chest.12-1983>
55. Perrin B., Cartier A., Ghezzeo H., Grammer L., Harris K., Chan H. i wsp.: Reassessment of the temporal patterns of bronchial obstruction after exposure to occupational sensitizing agents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991;87:630–639, [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(91\)90381-w](https://doi.org/10.1016/0091-6749(91)90381-w)
56. Nguyen B., Weytjens K., Cloutier Y., Ghezzeo H., Malo J.L.: Determinants of the bronchial response to high molecular weight occupational agents in a dry aerosol form. *Eur. Respir. J.* 1998;12:885–888, <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12040885>
57. Bensefa L., Villette C., Tabka F., Causse-Sounillac E., Fabries J.F., Choudat D.: Rye flour induces a stronger early bronchial response than wheat flour in occupational asthma. *Allergy* 2004;59:833–838, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00553.x>
58. Choudat D., Fabries J.F., Martin J.C., Villette C.: Bronchial challenge with flour: early response is dependent on the dose of activated allergen inhaled. *Eur. Resp. J.* 2002; 20:409416, <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00237502>
59. Cockcroft D.W., Murdock K.Y., Kirby J., Hargreave F.: Prediction of airway responsiveness to allergen from skin sensitivity to allergen and airway responsiveness to histamine. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987;135:264–267, <https://doi.org/10.1136/thx.42.4.302>

60. Vandenplas O., Caroyer J.M., Cangh F.B., Delwiche J.P., Symoens F., Nolard N.: Occupational asthma caused by a natural food colorant derived from *Monascus ruber*. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2000;105:1241–1242, <https://doi.org/10.1067/mai.2000.106548>
61. Vandenplas O., D'Alpaos V., Cesar M., Collet S., Tafforeau M., Thimpont J.: Occupational asthma caused by linseed oilcake. *Allergy* 2008;63:1250–1251, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01783.x>
62. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.C.: Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J. Suppl.* 1993;16:5–40, <https://doi.org/10.1183/09041950.005s1693>
63. Weytjens K., Malo J.L., Cartier A., Ghezzi H., Delwiche J.P., Vandenplas O.: Comparison of peak expiratory flows and FEV₁ in assessing immediate asthmatic reactions due to occupational agents. *Allergy* 1999;54:621–625, <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.1999.t01-1-00105.x>
64. Moore V.C., Parsons N.R., Jaakkola M.S., Burge C.B., Pantin C.F., Robertson A.S. i wsp.: Serial lung function variability using four portable logging meters. *J. Asthma* 2009; 46:961–966, <https://doi.org/10.3109/02770900903229677>
65. Cockcroft D.W., Berscheid B.A.: Measurement of responsiveness to inhaled histamine: comparison of FEV₁ and SGaw. *Ann. Allergy.* 1983;51:374–337
66. Fish J.E., Kelly J.F.: Measurements of responsiveness in bronchoprovocation testing. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1979; 64:592–596, [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(79\)90019-8](https://doi.org/10.1016/0091-6749(79)90019-8)
67. Frolund L., Madsen F., Svendsen U.G., Nielsen N.H., Weeke B.: Reproducibility of responsiveness to a standardized bronchial allergen provocation-Rt compared to FEV₁ as measurement of response to provocation. *Clin. Allergy* 1987;17:217–228, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1987.tb02006.x>
68. Oostveen E., MacLeod D., Lorino H., Farre R., Hantos Z., Desager K. i wsp.: The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur. Respir. J.* 2003;22:1026–1041, <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00089403>
69. Larbanos A., Delwiche J.P., Jamart J., Vandenplas O.: Comparison of FEV₁ and specific airway conductance in assessing airway response to occupational agents. *Allergy* 2003;58:1256–1260, <https://doi.org/10.1046/j.1398-9995.2003.00313.x>
70. Malo J.L.: 'Daily pattern' of an asthmatic reaction due to isocyanates. *Allergy* 2004;59:234–235, <https://doi.org/10.1046/j.1398-9995.2003.00375.x>
71. Vandenplas O., Godet J., Hurdubaea L., Riffart C., Suojalehto H., Wiszniewska M. i wsp.: European network for the PHenotyping of OCCupational ASthma (E-PHOCAS) investigators. Are high- and low-molecular-weight sensitizing agents associated with different clinical phenotypes of occupational asthma? *Allergy* 2019;74(2):261–272, <https://doi.org/10.1111/all.13542>
72. Dufour M.H., Lemiere C., Prince P., Boulet L.P.: Comparative airway response to high- versus low-molecular weight agents in occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2009;33:734–739, <https://doi.org/10.1183/09031936.00120407>
73. Malo J.L., Ghezzi H., L'Archevêque J., Cartier A.: Late asthmatic reactions to occupational sensitizing agents: frequency of changes in nonspecific bronchial responsiveness and of response to inhaled beta 2-adrenergic agent. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990;85:834–842, [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(90\)90065-c](https://doi.org/10.1016/0091-6749(90)90065-c)
74. Vandenplas O., D'Alpaos V., Heymans J., Jamart J., Thimpont J., Huaux F. i wsp.: Sputum eosinophilia: an early marker of bronchial response to occupational agents. *Allergy* 2009; 64:754–761, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01896.x>
75. Lemièrre C., Romeo P., Chaboillez S., Tremblay C., Malo J.L.: Airway inflammation and functional changes after exposure to different concentrations of isocyanates. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002;110:641–646, <https://doi.org/10.1067/mai.2002.128806>
76. Pala G., Pignatti P., Moscato G.: Occupational exposure to toluene diisocyanate and neutrophilic bronchitis without asthma. *Clin. Toxicol.* 2011;49:506–507, <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.590141>
77. Barranco P., Fernandez-Nieto M., del Pozo V., Sastre B., Larco J.I., Quirce S.: Nonasthmatic eosinophilic bronchitis in a baker caused by fungal alpha-amylase and wheat flour. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2008;18:494–495
78. Krakowiak A.M., Dudek W., Ruta U., Palczynski C.: Occupational eosinophilic bronchitis without asthma due to chloramine exposure. *Occup. Med.* 2005;55:396–398, <https://doi.org/10.1093/occmed/kqi054>
79. Quirce S.: Eosinophilic bronchitis in the workplace. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2004;4:87–91
80. Quirce S., Lemiere C., de Blay F., Del Pozo V., Gerth Van Wijk R., Maestrelli P. i wsp.: Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings. *Allergy* 2010;65:445–459, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02274.x>
81. Pala G., Pignatti P., Moscato G.: The use of fractional exhaled nitric oxide in investigation of work-related cough in a hairdresser. *Am. J. Ind. Med.* 2011;54:565–568, <https://doi.org/10.1002/ajim.20948>

82. Piipari R., Piirila P., Keskinen H., Tuppurainen M., Sovijarvi A., Nordman H.: Exhaled nitric oxide in specific challenge tests to assess occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2002;20:1532–1537, <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00041802>
83. Baur X., Barbinova L.: Latex allergen exposure increases exhaled nitric oxide in symptomatic healthcare workers. *Eur. Respir. J.* 2005;25:309–316, <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00021504>
84. Świerczyńska-Machura D., Krakowiak A., Wiszniewska M., Dudek W., Walusiak J., Palczynski C.: Exhaled nitric oxide levels after specific inhalatory challenge test in subjects with diagnosed occupational asthma. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 2008;21:219–225, <https://doi.org/10.2478/v10001-008-0024-x>
85. Ferrazzoni S., Scarpa M.C., Guarnieri G., Corradi M., Mutti A., Maestrelli P.: Exhaled nitric oxide and breath condensate pH in asthmatic reactions induced by isocyanates. *Chest* 2009;136:155–162, <https://doi.org/10.1378/chest.08-2338>
86. Sastre J., Costa C., García del Potro M., Aguado E., Mahillo I., Fernández-Nieto M.: Changes in exhaled nitric oxide after inhalation challenge with occupational agents. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2013;23(6):421–427
87. Walters G.I., Moore V.C., McGrath E.E., Burge S.: Fractional exhaled nitric oxide in the interpretation of specific inhalational challenge tests for occupational asthma. *Lung* 2014;192(1):119–124, <https://doi.org/10.1007/s00408-013-9531-z>
88. Lemiere C., D'Alpaos V., Chaboillez S., Cesar M., Wattiez M., Chiry S. i wsp.: Investigation of occupational asthma: Sputum cell counts or exhaled nitric oxide? *Chest* 2010;137:617–622, <https://doi.org/10.1378/chest.09-2081>
89. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C., Irvin C.G., Leigh M.W., Lundberg J.O. i wsp.: An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2011;184:602–615, <https://doi.org/10.1164/rccm.9120-11st>
90. Moscato G., Vandenplas O., Gerth van Wijk R., Malo J.L., Quirce S., Walusiak J. i wsp.: Occupational rhinitis. *Allergy* 2008;63:969–980, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01801.x>
91. Pignatti P., Pala G., Pisati M., Perfetti L., Banchieri G., Moscato G.: Nasal blown secretion evaluation in specific occupational nasal challenges. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2009;83:217–223, <https://doi.org/10.1007/s00420-009-0459-9>
92. Walusiak-Skorupa J., Nowakowska-Świrta E.: Badania diagnostyczne wykorzystywane w profilaktyce alergii zawodowej. W: Walusiak-Skorupa J., Pałczyński C. [red.]. *Profilaktyka Alergii Zawodowej, poradnik dla lekarzy*. Oficyna Wydawnicza Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi, Łódź 2010, ss.107–129
93. Burge C.B., Moore V.C., Pantin C.F., Robertson A.S., Burge P.S.: Diagnosis of occupational asthma from time point differences in serial PEF measurements. *Thorax* 2009;64:1032–1036, <https://doi.org/10.1136/thx.2009.120923>
94. Anees W., Blainey D., Moore V.C., Robertson K., Burge P.S.: Differentiating occupational asthmatics from non-occupational asthmatics and irritant-exposed workers. *Occup. Med.* 2011;61:190–195, <https://doi.org/10.1093/occmed/kqr023>
95. Vandenplas O., Delwiche J.P., Jamart J., Van de Weyer R.: Increase in non-specific bronchial hyperresponsiveness as an early marker of bronchial response to occupational agents during specific inhalation challenges. *Thorax* 1996;51:472478, <https://doi.org/10.1136/thx.51.5.472>
96. Sastre J., Fernandez-Nieto M., Novalbos A., De Las Heras M., Cuesta J., Quirce S.: Need for monitoring nonspecific bronchial hyperresponsiveness before and after isocyanate inhalation challenge. *Chest* 2003;123:1276–1279, <https://doi.org/10.1378/chest.123.4.1276>
97. Malo J.L., Vandenplas O.: Definitions and classification of work-related asthma. *Immunol. Allergy. Clin. North. Am.* 2011;31:645–662, <https://doi.org/10.1016/j.iac.2011.07.003>
98. Mapp C.E., Corona P.C., De Marzo N., Fabbri L.: Persistent asthma due to isocyanates. A follow-up study of subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988;137:1326–1329, <https://doi.org/10.1164/ajrccm/137.6.1326>
99. Pisati G., Baruffini A., Bernabeo F., Cerri S., Mangili A.: Re-challenging subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI), after long-term removal from exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2007;80:298–305, <https://doi.org/10.1007/s00420-006-0134-3>
100. Merget R., Reineke M., Rueckmann A., Bergmann E.M., Schultze-Werninghaus G.: Nonspecific and specific bronchial responsiveness in occupational asthma caused by platinum salts after allergen avoidance. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1994;150:1146–1149, <https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.4.7921450>
101. Lemièrre C., Cartier A., Dolovich J., Chan-Yeung M., Grammer L., Ghezzi H. i wsp.: Outcome of specific bronchial responsiveness to occupational agents after removal from exposure. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1996;154:329–333, <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756802>

102. Lemière C., Cartier A., Malo J.L., Lehrer S.B.: Persistent specific bronchial reactivity to occupational agents in workers with normal nonspecific bronchial reactivity. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2000;162:976–980, <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.3.9910031>
103. Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L., Bernstein D.I.: Definition and classification of asthma in the workplace. W: Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L., Bernstein D.I. [red.]. *Asthma in the workplace*. Wyd. 3 Marcel Dekker Inc, New York 2006, ss. 1–8, <https://doi.org/10.3109/9780849374531>
104. De Luca S., Caire N., Cloutier Y., Cartier A., Ghezze H., Malo J.L.: Acute exposure to sawdust does not alter airway calibre and responsiveness to histamine in asthmatic subjects. *Eur. Respir. J.* 1988;1:540–546
105. Harving H., Dahl R., Molhave L.: Lung function and bronchial reactivity in asthmatics during exposure to volatile organic compounds. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991;143:751–754, https://doi.org/10.1164/ajrccm/143.4_pt_1.751
106. Beach J.R., Raven J., Ingram C., Bailey M., Johns D., Walters E.H. i wsp.: The effects on asthmatics of exposure to a conventional water-based and a volatile organic compound-free paint. *Eur. Respir. J.* 1997;10:563–566
107. Vandenplas O., Suojalehto H., Aasen T.B., Baur X., Burge P.S., de Blay F. i wsp. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur. Respir. J.* 2014;43(6):1573–1587, <https://doi.org/10.1183/09031936.00180313>
108. Cockcroft D.W., Hoepfner V.H., Werner G.D.: Recurrent nocturnal asthma after bronchoprovocation with Western Red Cedar sawdust: association with acute increase in non-allergic bronchial responsiveness. *Clin. Allergy* 1984;14:61–68, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1984.tb02191.x>
109. Lemiere C., Gautrin D., Trudeau C., Ghezze H., Desjardins A., Cartier A. i wsp.: Fever and leucocytosis accompanying asthmatic reactions due to occupational agents: frequency and associated factors. *Eur. Respir. J.* 1996;9:517–523, <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09.030517>
110. Kaplan I., Zeligman I.: Urticaria and Asthma from Acetylene Welding. *Archives of dermatology.* 1963;88:188–189, <https://doi.org/10.1001/archderm.1963.01590200076015>
111. Romano C., Sulotto F., Pavan I., Chiesa A., Scansetti G.: A new case of occupational asthma from reactive dyes with severe anaphylactic response to the specific challenge. *Am. J. Ind. Med.* 1992;21:209–216, <https://doi.org/10.1002/ajim.4700210210>
112. Hannu T., Alanko K., Keskinen H.: Anaphylaxis and allergic contact urticaria from occupational airborne exposure to HBTU. *Occup. Med.* 2006;56:430–433, <https://doi.org/10.1093/occmed/kql025>
113. Kręcisz B., Kieć-Świerczyńska M., Krawczyk P., Chomiczewska D., Pałczyński C.: Cobalt-induced anaphylaxis, contact urticaria, and delayed allergy in a ceramics decorator. *Contact Dermatitis* 2009;60:173–174, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2008.01465.x>