

Cezary Palczyński

ALERGIA W MIEJSCU PRACY – PROGNOZY EPIDEMIOLOGICZNE I PERSPEKTYWY PROFILAKTYKI HIGIENICZNEJ

ALLERGY IN THE WORKPLACE: EPIDEMIOLOGICAL PROGNOSSES AND PERSPECTIVES OF HYGIENIC PROPHYLAXIS

Z Kliniki Chorób Zawodowych
oraz Ośrodka Alergii Zawodowej i Środowiskowej
Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

STRESZCZENIE Astma i alergia są chorobami powszechnie spotykanymi wśród osób w wieku produkcyjnym, z wyraźnie zauważalnym wzrostem zapadalności w krajach rozwiniętych. Celem realizacji strategii zdrowia publicznego na tym polu, koniecznym jest w chwili obecnej wprowadzenie w Polsce systemu nadzorczego, analogicznego do brytyjskiego programu SWORD. Zastosowanie w ostatnich latach dozymetrów indywidualnych i wprowadzenie swoistych metod immunochemicznych pozwoliło na ocenę zależności dawka-odpowiedź u narażonych na zawodowe czynniki uczulające o dużej masie cząsteczkowej takie jak np. alergeny pszenicy, α -amylaza, alergeny zwierząt laboratoryjnych. Wprowadzenie normatyw higienicznych dla alergenów zawodowych wymaga ich standaryzacji, należy jednak spodziewać się, że nastąpi już w niedalekiej przyszłości. Med. Pr. 2004; 55 (1): 41–45

SŁOWA KLUCZOWE: astma zawodowa, program nadzorczy, alergeny zawodowe, normatyw higieniczny

ABSTRACT Asthma and allergy are common among adults of the working age and their prevalence is growing in developed countries. The implementation of an effective surveillance, „sentinel” program, like the British SWORD is required so that public health strategies can be developed for occupational asthma and allergy in Poland. The use of personal dust samplers and specific immunoassays has facilitated the evaluation of exposure-response relationships in workers exposed to high molecular weight sensitizers, e.g., wheat allergens, fungal α -amylase, laboratory animal allergens. To introduce hygiene standards for occupational allergens their standardization is still required, let us hope that this tasks will be very soon accomplished. Med Pr 2004; 55 (1): 41–45

KEY WORDS: occupational asthma, surveillance program, occupational allergens, hygiene standard

Adres autora: Św. Teresy 8, 90-950 Łódź, e-mail: cpalczyn@imp.lodz.pl

Nadesłano: 12.01.04

Zatwierdzono: 2.02.04

© 2004, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

WSTĘP

Od połowy ubiegłego stulecia obserwuje się trwający do dziś wzrost zapadalności na choroby alergiczne. W ostatnich kilkudziesięciu latach systematycznie rośnie częstość występowania astmy oskrzelowej. W Szwecji w latach 1979–1991 zwiększyła się ona wśród dzieci w wieku szkolnym prawie dwukrotnie, w Szkocji i Anglii w latach 1982–1991 blisko trzykrotnie, w Australii w latach 1984–1992 o 50%, w USA w latach 1981–1988 o 30%. Taka tendencja, jakkolwiek o mniejszym natężeniu, utrzymywała się nadal w latach 90. XX wieku. W stosunku do innych chorób związanych z atopią, takich jak: pyłkowica, czy atopowe zapalenie skóry, również stwierdzono znaczący wzrost zachorowalności w populacji generalnej (1).

Celem uzyskania porównywalnych, wiarygodnych danych epidemiologicznych, dotyczących częstości występowania alergii i astmy, przeprowadzono dwa zakrojone na szeroką skalę badania międzynarodowe: ISAAC (International Study on Asthma and Allergy in Childhood) wśród dzieci i ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) w populacji osób dorosłych (2,3). Informacje uzyskane w toku wzmiankowanych badań należy uznać za alarmujące. W populacji generalnej występowanie astmy wśród dzieci oceniono na ponad 10%, jakkolwiek zaobserwowano tu znaczne zróżnicowanie regionalne. W Ameryce Północnej częstość astmy oszacowano na 16,5% wśród dzieci starszych,

w Australii na ponad 25%, w Europie Zachodniej na 13%, a Środkowo-Wschodniej na 4,4%. Wśród osób dorosłych w wieku 22–40 lat występowanie astmy w USA i Wielkiej Brytanii oceniono na 7–8%, w Niemczech na 2 do ponad 4% (1,2,3). Uderzające jest, że w obu badaniach najwyższe wskaźniki częstości stwierdzono w krajach wysoko rozwiniętych. A zatem można przypuszczać, że wysoka częstość występowania astmy jest atrybutem społeczeństwa postindustrialnego. Na poparcie tej hipotezy można przytoczyć wyniki badań porównawczych, przeprowadzonych w Niemczech na terenach dawnych Republik – Demokratycznej i Federalnej (4). Wskaźniki te były znamienne wyższe wśród dzieci zamieszkujących dawną RFN. Również występowanie astmy było znamienne częstsze w Skandynawii niż w Polsce i Estonii (5). Wskazuje to, że względu na przeprowadzenie analizy występowania astmy w zbliżonych etnicznie populacjach, na znaczącą rolę czynników środowiskowych kształtujących zachorowalność. Na poparcie tej hipotezy wskazuje także fakt zanikania różnic pomiędzy występowaniem chorób uczuleniowych na terenach dawnych republik niemieckich z biegiem czasu (6).

Z powyżej przedstawionych danych można wnioskować, że:

- znaczna część populacji pracujących jest chora na astmę,

■ duży odsetek osób rozpoczynających prace zawodową w najbliższych latach jest obciążona obecnością choroby alergicznej.

Implikuje to z jednej strony konieczność prowadzenia odpowiedniej profilaktyki medycznej w stosunku do osób pracujących, jak również rozpoczynających pracę, a z drugiej potrzebę właściwej identyfikacji zagrożeń występujących w środowisku pracy pod względem alergologicznym.

Częstość występowania astmy zawodowej zależy od rodzaju narażenia w środowisku pracy i waha się od kilku (np. u zatrudnionych w narażeniu na diizocyjaniany) do kilkudziesięciu procent (piekarze, zatrudnieni w kontakcie ze zwierzętami laboratoryjnymi, pracujący w kontakcie z enzymami *Bacillus subtilis* w przemyśle chemicznym) (7). Ocenia się, że ok. 10 procent astmy dorosłych spowodowana jest narażeniem w miejscu pracy (od 5% w Hiszpanii po aż 36% w Kanadzie) (8,9). Według danych z programu SWORD (Surveillance of Work Related and Occupational Disease) realizowanego od 1989 r. w Wielkiej Brytanii astma zawodowa jest najczęściej rozpoznawanym schorzeniem układu oddechowego o etiologii zawodowej, podobne dane pochodzą z Kanady (63%) (9,10). Rocznie w Wielkiej Brytanii notuje się 22 przypadki astmy zawodowej na milion, a większość chorych na astmę zawodową nie podejmuje pracy po jej rozpoznaniu (10).

Pogląd, że zarówno częstość występowania jak i zapadalność na astmę zawodową jest dotychczas oceniana niewłaściwie jest powszechny (7). Ponieważ astma, w tym astma zawodowa, jest problemem zdrowia publicznego koniecznym jest opracowanie strategii zdrowia publicznego dla astmy zawodowej, a co wydaje się najbardziej istotne, implementacji systemu rejestracji nowych przypadków spełniającego równocześnie funkcję nadzorczą (11). Niewiele krajów rozwinęło programy nadzoru nad zawodowymi chorobami płuc (prewencja trzeciorzędowa). Taki prawidłowo skonstruowany system, a właściwie program, spełnia kluczową rolę dla zapewnienia skuteczności działań prewencyjnych. Systemy takie określane są mianem „wartowniczych” (sentinel) co znakomicie oddaje ich przeznaczenie. Należy do nich m.in. brytyjski SWORD. Celami SWORD są:

- monitorowanie częstości chorób,
- rozpoznawanie i śledzenie nowych problemów,
- dostarczanie informacji lekarzom biorącym udział w programie,
- inicjowanie badań grup pracowników.

Realizacja takiego programu pozwala na zwiększenie trafności rozpoznań astmy zawodowej, a także poprawę kontroli higienicznej środowiska pracy. Co więcej właściwa ocena narażenia zawodowego stanowi dodatkowo punkt wyjścia do badań podstawowych, np. poznania właściwości immunochemicznych alergenów (przykładem tego może być stwierdzenie szczególnej roli soli chlorowców w wywoływaniu astmy oskrzelowej u zatrudnionych w narażeniu na sole platyny, czy też ekspozycji na chlorheksydyne) (11).

Podobny program – SENSOR (Sentinel Event Notification System for Occupational Risks) – warto tu zwrócić uwagę na świetnie sformułowany tytuł programu, dający w pełni informacyjny, będący akronimem skrót) realizowany jest przez NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) w Stanach Zjednoczonych (12). Analogiczny system został wdrożony przez Instytut Medycyny Pracy w Helsinkach (11). Takie właśnie programy pozwalają na szybkie i właściwe rozpoznawanie nowych problemów, w tym alergologicznych, w medycynie pracy, a co za tym idzie dają możliwość przedsięwzięcia odpowiednich środków zaradczych w zakresie profilaktyki medycznej i higienicznej.

Dane uzyskane w toku wyżej wymienionych programów ujawniły zróżnicowanie regionalne w zakresie głównych czynników sprawczych astmy zawodowej w zależności od kraju, np. główną przyczyną astmy zawodowej w Wielkiej Brytanii są izocyjaniany, a w Finlandii – alergeny krowy – izocyjaniany znajdują się tu dopiero na 8 miejscu (11). Przykład takiego zróżnicowania dodatkowo wskazuje na konieczność agregacji danych, dotyczących każdego kraju.

W Polsce analogiczny do wyżej wymienionych system nie został dotychczas wprowadzony, a zapadalność na zawodową astmę oskrzelową nie jest znana. Centralny Rejestr Chorób Zawodowych (CRChZ) zbliżony do systemu rejestracji prowadzonego przez Departament Pracy USA nie został stworzony do pełnienia takich funkcji. Dane dotyczące astmy były dotychczas kodowane i agregowane wspólnie z danymi o innych, absolutnie odmiennych w swojej etiologii i patogenie chorobach (np. inne przewlekłe choroby oskrzeli, powodujące stany spastyczne i choroby płuc, przebiegające z odczynami wytwórczymi w płucach) i nie odnotowuje się informacji o czynnikach sprawczych. Dopiero w zeszłym roku została wyodrębniona osobna grupa obejmująca wyłącznie przypadki astmy oskrzelowej. A co najistotniejsze, CRChZ nie zapewnia płynnego, w tym także niesformalizowanego przepływu informacji pomiędzy lekarzami medycyny pracy sprawującymi opiekę profilaktyczną w zakładach, lekarzami orzecznikami, klinicystami i pionem higieny pracy. Jest to system komplementarny, a nie konkurencyjny w stosunku do programów „wartowniczych”.

Wydaje się, że wprowadzenie w Polsce programu wzorowanego na programie SWORD jest konieczne – obecny stan nie pozwala na śledzenie dynamiki astmy i alergii zawodowej w Polsce i „szybkiego reagowania” lekarzy klinicystów i profilaktyków, pionu higieny pracy i środowiska naukowego, związanego z medycyną pracy na pojawianie się nowych problemów i zagrożeń zdrowotnych. Instytut Medycyny Pracy w Łodzi zaproponował skonstruowanie i wprowadzenie takiego systemu pod nazwą „Interaktywny Program Rejestracji Alergii Zawodowej”, funkcjonującego w oparciu o sieć łączności internetowej. Zadania proponowanego programu obejmują:

- monitorowanie zachorowalności na choroby alergiczne pochodzenia zawodowego;

- identyfikację zagrożeń alergologicznych występujących w środowisku pracy;
- ewaluację jakości diagnostyki i i orzecznictwa w alergii zawodowej;
- poprawę jakości diagnostyki i orzecznictwa w zakresie chorób zawodowych, m.in. poprzez wymianę informacji, działalność konsultacyjną i doradczą;
- inicjowanie programów badawczych ukierunkowanych na nowe zagrożenia i grupy ryzyka alergii zawodowej.

Gwałtowny wzrost chorób uczuleniowych w populacji generalnej z pewnością już znalazł lub znajdzie swoje odbicie w strukturze zapadalności na alergię zawodową. Koniecznym jest identyfikacja nowych zagrożeń i dostosowanie profilaktyki w miejscu pracy do rzeczywistych potrzeb. Rozpoznanie indywidualnych czynników ryzyka alergii i astmy zawodowej w wyniku badań epidemiologicznych nie wywarło istotnego wpływu na zasady kwalifikowania do zawodu. Takim głównym czynnikiem ryzyka w przypadku uczulenia na alergeny o dużej masie cząsteczkowej pozostaje atopia – w sytuacji, gdy blisko połowa populacji prezentuje obecność tej cechy, jej wartość predykcyjna dodatnia wystąpienia alergii zawodowej nie jest wysoka, nie może ona stanowić kryterium niedopuszczenia do pracy. Genetyczne podłoże alergii i astmy nie jest na razie w pełni poznane, jednakże już wiadomo, że zależy od bardzo wielu genów i, pomijając uwarunkowania etyczne i prawne, nie będzie można prawdopodobnie wskazać garnituru genów w sposób bezwzględny dyskwalifikującego kandydata do pracy w silnie alergizującym środowisku. Dlatego też podstawową rolę w prewencji alergii zawodowej należy przypisać profilaktyce higienicznej. Pojawia się zatem pytanie, czy obiektywna ocena alergizującego potencjału ekspozycji zawodowej jest możliwa, a co za tym idzie, czy można wyznaczyć zależność dawka–odpowiedź i określić normatywy higieniczne dla alergenów o dużej masie cząsteczkowej, jak i ewentualnie zweryfikować pod kątem wywołania uczulenia wartości tych standardów dla substancji o małej masie cząsteczkowej. W niektórych narażeniach zawodowych częstość astmy zawodowej u zatrudnionych (piekarze, pracownicy ekspozowani na alergeny zwierząt laboratoryjnych) sięga nawet 50%, dlatego też ustalenie normatywów higienicznych dla alergenów charakterystycznych dla takich miejsc pracy może mieć szczególnie duże znaczenie dla ograniczenia zapadalności na choroby uczuleniowe (13). Dwie przyczyny leżą u podstaw dotychczasowego braku NDS dla alergenów bazujących na efektach zdrowotnych. Po pierwsze – rozpowszechniony pogląd o braku możliwości oceny wpływu poziomu narażenia na modelowanie odpowiedzi, nawet w przypadku indywidualnej oceny narażenia. Podnoszono tu znaczne zróżnicowanie indywidualnej odpowiedzi zależnej od bardzo wielu mechanizmów – głównie indywidualnych czynników ryzyka. Jednakże w badaniach epidemiologicznych zademonstrowano zależność poziom ekspozycji na alergen – wywołanie uczulenia i poziom ekspozycji – wystąpienie objawów klinicznych. Drugim takim czynnikiem była niewielka dostępność metod bezpośredniego oznaczania

alergenów. Dotychczas oznaczano narażenie pośrednio, np. poprzez pomiary pyłu całkowitego, zawartości białka całkowitego w lateksie gumy naturalnej w pyłe, czy też aktywności enzymatycznej enzymów *Bacillus subtilis*. Metody te są zbyt mało czułe i swoiste – i najczęściej nie pozwalają na wyznaczenie zależności poziom ekspozycji–odpowiedź (13). Udowodniono już istnienie zależności dawka–odpowiedź pomiędzy stopniem ekspozycji na niektóre alergeny (na przykład czerwony cedr, kalafonię, alergeny piekarskie, lateks gumy naturalnej) a rozwojem astmy zawodowej (14–17). Obecnie – dzięki poprawie technik oceny środowiska pracy wprowadzenia indywidualnych dozymetrów, a także czułych metod immunologicznych, pozwalających na oznaczenie niskich stężeń alergenów o dużym ciężarze cząsteczkowym, taka ocena pod względem alergologicznym stała się możliwa. Nie wiadomo jednak nadal jaki typ narażenia ma decydujące znaczenie dla rozwoju uczulenia – czy średnia ekspozycja na alergen czy też wysokie stężenia chwilowe (13). Dodatkowe trudności stwarza niedostatek modeli zwierzęcych alergii zawodowej, czynnik czasu (konieczność prowadzenia wieloletnich badań prospektywnych populacji ekspozowanej), a oprócz ekspozycji znaczącą rolę spełniają tu indywidualne czynniki ryzyka, takie jak np. atopia czy też palenie tytoniu. Dlatego też ustalanie tych normatywów higienicznych w chwili obecnej opiera się na metodzie prób i błędów.

Niektóre z badań epidemiologicznych przeprowadzonych w ostatnich latach potwierdziły istotny związek pomiędzy natężeniem ekspozycji na pył całkowity w piekarniach a występowaniem objawów alergii u zawodowo narażonych, co skutkowało wprowadzeniem przez Amerykańską Konferencję Higienistów Przemysłowych (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) normatywu higienicznego dla pyłu w piekarniach o wartości 0,5 mg/m³ (18,19). Okazało się, że poniżej tej wartości uczulenie nie występuje. Jednakże dotrzymanie tego standardu okazało się bardzo trudne ze względu na uwarunkowania technologiczne. Co więcej, wyniki innych badań wskazały na słabą lub umiarkowaną dodatnią korelację pomiędzy stężeniem pyłu całkowitego a zawartością alergenów, takich jak: białka pszenicy i α -amylaza (18,20,21). Spowodowało to skierowanie wzmoczonej uwagi na pomiary stężeń alergenów w powietrzu, ponieważ alergeny wywierają silniejszy wpływ na rozwój uczulenia, niż samo stężenie pyłu całkowitego. Rozwój metod pozwalających na określenie stężeń alergenów umożliwił analizę związku pomiędzy występowaniem objawów alergii a narażeniem na alergeny. Określenie zależności dawka–odpowiedź jest w tym przypadku bardzo złożone, gdyż stężenie sprzyjające rozwojowi nadwrażliwości jest inne niż to, które wywołuje schorzenie, a także prowokuje wystąpienie objawów alergii u osoby chorej.

Powyższe rozważania dotyczą czynników o dużej masie cząsteczkowej tj. protein i glikoprotein, wywołujących astmę IgE–zależną. Patogeneza uczulenia na czynniki o małej masie cząsteczkowej jest stosunkowo mało poznana i brak

jest w chwili obecnej istotnych wyników badań, odnoszących poziom narażenia do zapadalności.

Alergenami o dużej masie cząsteczkowej, które wydają się tu szczególnie istotne ze względu na wysoką częstość astmy u narażonych lub/i znaczne liczebnie populacje ekspozycyjne, to alergeny pszenicy, alfa amylaza (alergeny piekarskie), białka moczu myszy i szczura (laboratoria), enzymy *Bacillus subtilis* oraz lateks gumy naturalnej. Jedynym możliwym tu podejściem jest bazowanie na efektach zdrowotnych w obserwowanych populacjach narażonych i, jak już wspomniano, ustalanie wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń metodą prób i błędów. Dla subtilizyny (enzymu *Bacillus subtilis*) np. Amerykańska Konferencja Higienistów Przemysłowych zaproponowała NDS wynoszący 0,06 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (22). Wydaje się jednak, że taka wartość normatywu podyktowana została możliwościami technicznymi, a raport Nordyckiej Grupy Ekspertów ds. Dokumentacji Kryteriów (Nordic Expert Group for Criteria Documentation) wskazuje, że uczulenie występuje także poniżej takiego poziomu ekspozycji (23).

Obecnie wprowadzone metody immunoenzymatyczne (np. ELISA z chromogennym substratem czy sandwich ELISA) są tak czułe i swoiste, że pozwalają na właściwą ocenę ekspozycji na alergeny (24). Oznaczono już poziom ekspozycji na wiele alergenów zawodowych – papainę w przetwórstwie mięsa (25), α -amylazę w przemyśle piekarniczym (18,20,21), białko jaja w przemyśle spożywczym (26), proteiny moczu krowy, świni i białka naskórka krowy w rolnictwie (27,28), alergeny pszenicy w młynach i piekarniach (29,30), lateks gumy naturalnej w służbie zdrowia (31), alergeny szczura w laboratoriach (32,33). Badania w piekarniach pokazały użyteczność dozymetrów indywidualnych (30). Stwierdzono także różną zawartość alergenów w zależności od rozmiarów cząsteczek pyłu – większe cząsteczki mają większą procentową zawartość α -amylazy i alergenów pszenicy (21). Zaobserwowano również różną zawartość alergenów pomimo takiego samego zapylenia (20). Wprowadzenie nowych metod oznaczeń alergenów pozwoliło także na stwierdzenie zależności pomiędzy poziomem narażenia a zarówno uczuleniem, jak i objawami choroby na przykład w narażeniu na α -amylazę (18,20), białka moczu szczura (33,34), alergeny pszenicy (35). Wszystkie one wykazały prostą zależność dawka-odpowiedź. Stwierdzono także, w przypadku alergenów zwierząt laboratoryjnych, że dla osób atopowych ryzyko uczulenia jest wyższe, ale wolniej rośnie w zależności od stężenia alergenu niż u osób nieatopowych (33). Najniższe poziomy stężeń już wystarczą do uczulenia osób atopowych, jednakże w przypadku osób nieatopowych ograniczenie ekspozycji w tym przypadku jest wysoce wskazane. Podobne obserwacje dotyczyły alergenów pszenicy i α -amylazy (13).

Różne alergeny mają różną moc uczulającą – np. proteiny szczura, czy też alfa-amylaza uczula w stężeniach nanogram w metrze sześciennym, a np. alergeny pszenicy dopiero w mikrogramach na metr sześcienny (18,20,33). Dlatego też wprowadzenie NDS dla alergenów jest łatwiejsze dla tych, które uczulają w stężeniach wyższych. Te, które uczulają

w wyższych stężeniach można monitorować zawartością pyłu całkowitego (na tym oparło się ACGIH, wprowadzając nowy normatyw dla pyłu w piekarniach). Pozostałe alergeny nie – pyłu można w ogóle nie stwierdzić, a alergen będzie obecny w środowisku pracy. I tu trzeba posłużyć się metodą immunoenzymatyczną, a ta musi być wystandaryzowana. Wątpliwości budzi także skutek zdrowotny, mający być punktem odcięcia dla NDS – czy jest to choroba, a jeżeli tak to jaka – astma? alergiczny nieżyt nosa? czy też jedynie stwierdzenie objawów nadwrażliwości w testach laboratoryjnych? (13).

Reasumując prewencja alergii w miejscu pracy stanowi nowe, trudne i pilne wyzwanie dla higieny przemysłowej. Do rozwiązania pozostaje wiele poważnych problemów natury naukowej i technicznej, w tym przede wszystkim standaryzacji i powszechnej dostępności metod pomiarowych. Jednakże wyłącznie droga „alergologicznej higienizacji” stanowisk pracy gwarantuje radykalne zmniejszenie zapadalności na choroby zawodowe o podłożu uczuleniowym.

PIŚMIENNICTWO

1. Liebhart J.: Które z atrybutów „zachodniego trybu życia” można obwiniać o wzrost zachorowań na astmę oskrzelową? *Alergia Astma Immunol.* 2000; 5 (Supl. 2): 89–92.
2. The International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) Steering Committee: Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. *Lancet* 1998; ii: 1225–1232.
3. European Community Respiratory Health Survey: Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 687–695.
4. Duhme H., Weiland S.K., Rudolph P., Wienke A., Kramer A., Keil U.: Asthma and allergies among children in West and East Germany: A comparison between Munster and Greifswald using the ISAAC phase 1 protocol. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Eur. Respir. J.* 1998; 11: 840–847.
5. Bjorksten B., Dumitrescu D., Foucard T., Khetsuriani N., Khaitov R., Leja M., i wsp.: Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 432–437.
6. von Mutius E., Martinez F.D., Fritsch C., Nicolai T., Roell G., Thiemann H.H.: Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 358–364.
7. Chan-Yeung M.: Occupational asthma – global perspective. *Allergy Clin. Immunol. Intern.* 2003; 15: 203–207.
8. Kogevinas M., Anto J.M., Sunyer J., Tobias A., Kromhout H., Burney P.: Group and the European Community Respiratory Health Survey Study. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: a population based study. *Lancet* 1999; ii: 1750–1754.
9. Johnson A.R., Dimich-Ward H.D., Manfreda J., Becklake M.R., Ernst P., Sears M.R. i wsp.: Occupational asthma in adults in six Canadian communities. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 2058–2062.

10. Meyer J.D., Holt D.L., Chen Y., Cherry N.M., McDonald M.C.: SWORD'99: surveillance of work-related and occupational respiratory disease in the UK. *Occup. Med.* 2001; 51: 204-208.
11. Bernstein D.I., Liss G.M.: Surveillance and prevention. W: Bernstein I.L., Chan Yeung M., Malo J.L., Bernstein D.I. [red.]. *Asthma in the workplace*. Wyd. 2. Marcel Dekker, Inc., New York, Basel. 1999, ss. 315-329.
12. Matte T.D., Hoffman R.E., Rosenman K.D., Stanbury M.: Surveillance of occupational asthma under the SENSOR model. *Chest* 1990; 98: 173-178.
13. Heederik D.: Are we closer to developing threshold limit values for allergens in the workplace? *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 1: 185-189.
14. Baur X., Chen Z., Liebers V.: Exposure-response relationships of occupational inhalative allergens. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28: 537-544.
15. Houba R., Heederik D., Doekes G.: Wheat sensitization and work-related symptoms in the baking industry are preventable. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1499-1503.
16. De Zotti R., Bovenzi M.: Prospective study of work related respiratory symptoms in trainee bakers. *Occup. Environ. Med.* 2000; 57: 58-61.
17. Vedal S., Chan-Yeung M., Enarson D., Fera T., Maclean L., Tse K.S. i wsp.: Symptoms and pulmonary function in western red cedar workers related to duration of employment and dust exposure. *Arch. Environ. Health* 1986; 41: 179-183.
18. Houba R., Heederik D., Doekes G., van Run P.: Exposure-sensitisation relationship for α -amylase allergens in the baking industry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 130-136.
19. ACGIH: Documentation on flour dust. American Conference of Governmental and Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio 1999.
20. Nieuwenhuijsen M.J., Heederik D., Doekes G.: Exposure-response relationship of α -amylase sensitisation in British bakeries and flour mills. *Occup. Environ. Med.* 1999; 56: 197-201.
21. Houba R., van Run P., Doekes G.: Airborne α -amylase allergen in bakeries. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 286-292.
22. ACGIH: Documentation of the threshold limit value. American Conference of Governmental and Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio 1980, ss. 374-375.
23. Brisman J.: Industrial enzymes. Report from the Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. *Arbete Och Hals* 1994; 28: 1-26.
24. Heederik D., Doekes G., Nieuwenhuijsen M.J.: Exposure assesment of high molecular weight sensitizers: contribution to occupational epidemiology and disease prevention. *Occup. Environ. Med.* 1999; 56: 735-741.
25. Swanson M.C., Boiano J.M., Galson S.K.: Immunochemical quantification and particle size distribution of airborne papain in a meat portioning facility. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1982; 52: 1-5.
26. Halverson P.C., Swanson M.C., Reed C.E.: Occupational asthma in egg crackers is associated with extraordinarily high airborne egg allergen concentration. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 81: 321.
27. Virtanen T., Kaliokoski P., Vilhunen P.: Concentrations of specific dusts in swineries and the humoral response of swinery workers. *Allergy* 1990; 45: 354-362.
28. Virtanen T., Eskelinen T., Husman K., Mantyjärvi R.: Long- and short-term variability of airborne bovine epithelial antigen concentrations in cowsheds. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1992; 98: 252-255.
29. Sandiford C.P., Tee R.D., Newman Taylor A.J.: Identification of cross-reacting wheat, rye, barley and soya allergens using sera from individuals with wheat-induced asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1995; 25: 340-349.
30. Houba R., van Run P., Heederik D., Doekes G.: Wheat allergen exposure assesment for epidemiologic studies in bakeries using personal dust sampling and inhibition ELISA. *Clin. Exp. Allergy* 1996; 26: 154-163.
31. National Institute for Occupational Safety and Health: Preventing allergic reactions to natural rubber latex in the workplace. DHHS publication 1997, 97-135.
32. Renstrom A., Larsson P.H., Malmberg P., Bayard C.: A new amplified monoclonal rat allergen assay used for evaluation of ventilation improvements in animal room. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100: 649-655.
33. Heederik D., Venables K., Malmberg P.: Exposure-response relationship for occupational respiratory sensitisation in workers exposed to rat urinary allergens: results from an European study in laboratory animal workers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 678-684.
34. Hollander A., Heederik D., Doekes G.: Rat allergy exposure-response relationships in laboratory animal workers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 155: 562-567.
35. Brisman J., Jarvholm B., Lilienberg L.: Exposure-response relations for self reported asthma and rhinitis in bakers. *Occup. Environ. Med.* 2000; 57: 335-340.