

Ammattikeuhkosairauksien asiantuntijaryhmän (AKAR) suositus

Hengitysteiden spesifiset altistuskokeet ammattiastman osoittamisessa

Hengitysteiden spesifisessä altistuskokeessa tutkittava henkilö hengittää hengitysteitä herkistävää ainetta valvotuissa olosuhteissa, ja astma-reaktion kehittymistä seurataan. Koetta pidetään varmimpana menetelmänä osoittaa syy-yhteys herkistävän aineen ja astman puhkeamisen välillä, ja siten se vahvistaa ammattiastma-diagnoosin. Osa ammattiastmoista voidaan kuitenkin todeta ilman altistuskokeita, jolloin syy-yhteys osoitetaan esimerkiksi PEF-työpaikka-seurannalla ja IgE-välitteisen herkistymisen tutkimisella. Altistuskokeet ovat korvaamattomia uusien hengitysteitä herkistävien aineiden tunnistamisessa. Tunnistaminen on edellytys altistumisen ja sairastuvuuden vähentämiseksi tulevaisuudessa. Kokeiden suorittaminen turvallisesti ja luotettavasti vaatii perehtyneisyyttä, joten niiden keskittäminen muutamiin yksiköihin Suomessa on suositeltavaa.

Hengitysteiden epäspesifiset altistuskokeet (histamiini- tai metakoliini-provokaatiokoe) osoittavat keuhkoputkien yleistä supistumis-herkkyttä. Hengitysteiden spesifisellä altistuskokeella tutkitaan, onko henkilöllä tiettyyn sisäänhengitettyyn aineeseen (altisteeseen) liittyvää hengitysteiden herkistymistä, joka ilmenee astmaattisena keuhkoputkien supistumisena. Spesifiset altistuskokeet suoritetaan lääkärin valvonnassa sairaalaolosuhteissa. Altistus mahdolliselle hengitysteitä herkistävälle tekijälle kestää minuuteista muutamaa tuntiin (KUVA 1). Tänä aikana ja sen jälkeen seurataan astmaattisen reaktion kehittymistä.

Ammattiastman selvittämiseksi tehtävät altistuskokeet perustuvat työssä tapahtuvaan

altistumiseen. Koe voidaan tehdä tietyllä aineella tai työtehtävää jäljitellen. Altistuskoea pidetään varmimpana keinona (ns. referenssi-standardina) ammattiastman tai astman ja hengitysteitä herkistävän aineen välisen syy-yhteyden osoittamisessa (Beach ym. 2005, Nicholson ym. 2010). Ammattiastman aiheuttajan selvittäminen on tärkeää, koska aiheuttajan välttämisen on todettu parantavan astman ennustetta (Astma: Käypä hoito -suositus 2006, Nicholson ym. 2010).

Suomessa hengitysteiden spesifiset altistuskokeet otettiin kliiniseen käyttöön noin 30 vuotta sitten, jolloin julkaistiin kansallinen suositus niiden suorittamisesta (Backman ym. 1979). Tämän jälkeen asiaa on käsitelty muutamissa artikkeleissa (Keskinen ja Tuomi 1999, Malmberg ja Haahtela 1999, Uitti ym. 2005). Kansainvälisesti yleisesti hyväksyttyä vakioitua menetelmää altistuskokeiden suorittamiseksi ei ole käytettävissä. Sitä on kuitenkin kuvattu useissa katsauksissa (Cartier ym. 1989, Sterk ym. 1993, Melillo ym. 1997, Vandenplas ja Malo 1997, Vandenplas ym. 2006), joihin tämä suositus pääosin perustuu.

Suomalaisen käytännön mukaan yhteys altisteen ja astman välillä on osoitettava luotettavasti, jotta potilas olisi oikeutettu ammattitautilain mukaisiin korvauksiin ja ammatilliseen kuntoutukseen. Tämä on johtanut siihen, että kansainvälisesti arvioiden Suomessa tehdään paljon altistuskokeita. Työterveyslaitoksen selvityksen mukaan vuonna 2008 tehtiin 17:ssä keuhkosairauksien yksikössä yhteensä noin 500 altistuskoea, puolet niistä Työterveyslaitoksella Helsingissä. Kahdeksassa yksikössä altistuskokeita tehtiin alle kymmenen vuodessa. Tavallisimpia altisteita olivat jauhot, eläinpeiteelit ja varastopunkit. Tutkimuksen suorittamisen ja tulkinnan käytännöissä oli vaihtelua.

2205



KUVA 1. Jauhoaltistuskoe altistuskammiossa Työterveyslaitoksella.

Aiheet

Spesifinen altistuskoe on aiheellinen, kun epäillään ammattiastmaa eikä sitä voida luotettavasti osoittaa muilla tutkimuksilla. Altistuskoe vahvistaa immunologisella mekanismilla syntyneen astman ja altisteen välisen syy-yhteyden. Astma diagnosoidaan yleensä muilla tutkimuksilla (Astma: Käypä hoito -suositus 2006).

Altistuskoe on usein ainoa tapa tunnistaa ammattiastman spesifinen aiheuttaja, jos työpaikalla on useita altisteita. Silloin kun epäillään, että altisteeseen liittyy vaikea astmareaktio, on varovasti tehty altistuskoe turvallisin tapa tutkia asiaa.

Hengitysteitä herkistäviä aineita tunnetaan jo yli 250 ja uusia tunnistetaan vuosittain (van Kampen ym. 2000). Altistuskoe on korvaamaton uusien hengitysteitä herkistävien aineiden tunnistamisessa (Tarlo ym. 2008). Koetta voidaan käyttää myös tutkimustyössä ja työhön liittymättömien yliherkkyysoireiden selvittelyssä.

Milloin altistuskoetta ei tarvita. Kansainvälisen käytännön mukaan tunnettuja ammattiastman aiheuttajia tutkittaessa ammattiastma-diagnosiin riittää tyyppinen taudinkuva ja PEF-työpaikkaseuranta, kun on osoitettu IgE-välitteinen herkistyminen ja astma. Tämä on ollut myös Suomessa käytäntönä joissakin ta-

pauksissa. Työryhmämme suosittelee, että ammattiastman diagnoosi tehdään nykykäytäntöä useammin PEF-työpaikkaseurannan ja IgE-välitteisen herkistymisen perusteella muiden diagnoosiin vaikuttavien edellä mainittujen kriteerien täytyessä ja kun todetaan altistuminen tunnetuille ammattiastman aiheuttajille (perustelut suositukselle [INTERNET-OHEISAINEISTOSSA](#)). Kosteusvauriorakennuksiin liittyvän ammattiastman toteamisessa altistuskoetta ei yleensä käytetä (Lindström ym. 2009, Viinainen ym. 2010)



Turvallisuus

Oikein suoritettuna altistuskoe on turvallinen. Positiivisen reaktion aiheuttanut altistuskoe voi pahentaa astmaa muutaman päivän ajan. Potilaan reaktio voi kuitenkin olla odottamattoman voimakas, mikäli testattavaa ainetta ja potilaan ominaisuuksia ei etukäteen huomioida riittävästi. Voimakkaita reaktioita voivat kokemuksemme mukaan aiheuttaa muun muassa jauhopölyt (tattari- ja vehnä jauho, ohrajauho, ruisjauho), abatsipuupöly, entsyymit, luonnonkumi, henna, happoanhydritit ja reaktiiviväriaineet. Työterveyslaitoksella on suoritettu tuhansia altistuskokeita 30 vuoden aikana ilman henkeä uhkaavia reaktioita. Valtakunnalliseen anafylaksiarekisteriin on ilmoitettu yksi tattarialtistuskokeen aiheuttama anafylaksiatapaus.

Altistuskokeita tulee tehdä vain yksiköissä, joiden henkilökunta on perehtynyt kokeiden suorittamiseen ja joissa niitä tehdään säännöllisesti. Lääkärin on oltava välittömästi saatavilla. Yksikössä tulee olla välineistö ja valmius tutkimuksen suorittamiseen, seurantaan ja potilaan reaktioiden hoitoon (astmakohtaus, anafylaksia, elvytys).

Henkilökunnan tarpeetonta altistumista on vältettävä. Altistuslaboratorion yleisilmanvaihdon on oltava tehokas. Altistuskammion tulee olla tiivis, erillisellä ilmanvaihdolla varustettu ja alipaineinen, jotta altisteet eivät leviä ympäröivään työtilaan. Dosimetrilla suoritettavissa altistuskokeissa on oltava laitekohtainen kohdepoisto. Henkilökunnalle on varattava tarvittaessa hengityssuojaimet.

TAULUKKO 1. Altistuskokeen suorittaminen.

Altistuskoetta edeltävät tutkimukset	Kokeen suorittaminen	Seuranta
Altistumisen arviointi	1. päivänä lumealtistus	Altistuspäivänä
PEF-työpaikkaseuranta	2. päivänä altistus tutkitavalla altisteella	FEV ₁ -mittaus
Herkistymisen tutkimukset ihopistokokeet seerumin spesifinen IgE	3. päivänä tarvittaessa uusi altistus samalla altisteella tai toisella altisteella	Ennen altistuskoetta (lähtötaso) Kokeen aikana 15 min:n välein 1. tunnin aikana 1 tunnin välein 8 tuntiin saakka 3 tunnin välein 24 tuntiin saakka hereillä ollessa
Spirometria ja bronkodilaatiokoe*		Tarvittaessa oireiden ilmaantuessa tai puhallusarvojen laskiessa
Hyperreaktiivisuuden mittaaminen (histamiinialtistus tai metakoliinialtistus)**		
Keuxkoröntgen		
Tarvittaessa poskionteloröntgen		Keuxkoauskultaatio ennen altistuskoea ja sen jälkeen sekä oireiden ilmaantuessa
Vuorokausivaihtelun arvioiminen FEV ₁ - tai PEF-seurannalla (puhallukset kolmen tunnin välein hereillä ollessa)*		

* Suoritaan altistuskoetta edeltävinä päivinä

** Suoritaan altistuskoetta edeltävinä päivinä, mikäli käytetään reaktion seurannassa, muutoin kuukauden aikana ennen altistuskoetta

Suunnittelu

Ennen altistuskoetta työperäinen altistuminen selvitetään perusteellisesti, jotta tunnustetaan todennäköisimmät ammattiastman aiheuttajat (Suuronen ym. tässä numerossa). Edeltävät tutkimukset on lueteltu **TAULUKOSSA 1**.

Potilaalle kerrotaan tutkimuksen tarkoitus ja kulku, ja hänen inhalaatio- ja puhallustekniikkansa tarkistetaan. Tutkimuksen vastaaiheet huomioidaan (**TAULUKKO 2**). Astman tulee olla kohtalaisen hyvässä hoitotasapainossa. Tarvittaessa astman hoitoa tehostetaan ja tilanne arvioidaan myöhemmin uudelleen. Altistumista tutkittavalle aineelle tulisi välttää mieluiten muutamia viikkoja ennen altistuskoetta. Tämä on erityisen tärkeää, jos astman hoitotasapaino on huono.

Herkistymisen arvioinnissa käytetyt ihopistokokeet ja seerumin spesifisen IgE:n määritykset ovat hyödyllisiä proteiiniallergeeneja (mm. eläin- ja kasvipäriset allergeenit) tutkittaessa. Kemikaaleille ei yleensä todeta IgE-välitteistä herkistymistä, mikä ei sulje pois ammattiastman mahdollisuutta. Herkistymistä on suositeltavaa tutkia myös työpaikalta tuoduilla näytteillä, koska muiden vastaavien aineiden tai kaupallisten testiaineiden allergeenit voivat erota niistä (Mäkinen-Kiljunen 2008).

Lääkitys. Astma- ja allergialääkityksessä pidetään tauko ennen altistuskoetta kuten epäspesifistä hyperreaktivisuutta tutkittaessa (**TAULUKKO 3**). Inhaloitavan kortikosteroidin käyttö olisi tuloksen luotettavuuden kannalta suositeltavaa lopettaa 4–6 viikkoa ennen tutkimusta, mutta tämä on usein mahdotonta astman hoitotasapainon huonontumisen vuoksi. Useissa tutkimuksissa on noudatettu 1–2 viikon lääketaukoa, jolloin lievää kortikosteroidivaikutusta voi vielä esiintyä (Melillo ym. 1997). Inhaloitavan kortikosteroidin käyttöä

TAULUKKO 2. Hengitysteiden spesifisen altistuskokeen vastaaiheita.

Ehdottomat
Aiempi anafylaktinen reaktio tutkittavalle altisteelle
Sydäninfarktista tai aivoverenkierron häiriöstä on kulunut alle 3 kk
Hoitamaton sydän- ja verenkiertoelimistön sairaus
Potilaan puutteellinen yhteistyökyky
Raskaus
Harkitaan tapauskohtaisesti
Heikentynyt keuhkofunktio ja huono astman tasapaino: FEV ₁ -arvo alle 2 l ja 60 % viitearvosta FEV ₁ -vuorokausivaihtelu yli 10 %
Hengitystie-infektiosta on kulunut alle 1 kk
Lääkehoitoa vaativa epilepsia
Aktiivisessa vaiheessa oleva keuhkokuudoksen sairaus

TAULUKKO 3. Lääkkeiden tauot ennen altistuskokeita.

Lääke	Aika
Antihistamiinit	5–7 vrk
Antikolinergit	
lyhytvaikutteiset	24 t
pitkävaikutteiset	4 vrk
Leukotrieeniantagonistit	3 vrk
Sympatomimeetit	
lyhytvaikutteiset	12 t
pitkävaikutteiset*	2 vrk
Teofylliinit	3 vrk
Yskänlääkkeet	3 vrk
Inhaloitava kortikosteroidi	tapauskohtaisesti

* Poikkeus: indakateroli 7 vrk

voidaan jatkaa altistuskokeen ajan annostelemalla vuorokauden kokonaisannos iltaisin, jos tämä lääkitys on välttämätön astman riittävän hoitotasapainon ylläpitämiseksi. Tällöin lääkkeen mahdollinen vaikutus tulokseen on huomioitava (ks. tulkinta). Suun kautta otettavaa kortikosteroidilääkitystä jatketaan altistuskokeen ajan pienellä annoksella vain erityistapauksissa. Joillakin masennuslääkkeillä on antihistamiinivaikutusta (mm. mirtatsapiini, mianseriini), joka voi heikentää altistusreaktiota ja on huomioitava tulkinnessa.

Toteutus

Altistustapa riippuu tutkittavasta altisteesta. **TAULUKOSSA 4** on lueteltu tavallisimpia altistuskokeilla tutkittavia aineita. Altistuskokeita voidaan tehdä vain yksi päivässä ja ne pyritään tekemään potilaille sokkoutetusti. Kokeen aikana altisteen pitoisuus hengitysilmassa pyritään pitämään enimmillään samalla tasolla kuin työpaikalla ja välttämään liian suuria, hengitysteitä ärsyttäviä pitoisuuksia. Iho ja silmät suojataan tarvittaessa. Tupakointia tulee välttää seurannan ajan.

Altistuskoe tehdään jokaiselle potilaalle yksilöllisesti. Altistuskoeaktion voimakkuuteen vaikuttavat altiste, sen pitoisuus sekä altistuksen kesto. Testi suoritetaan erityisen varovasti, jos potilaalla on esiintynyt vakavia reaktioita tai on todettu voimakas herkisty-

minen. Samoin tulee toimia, jos epäspesifinen hyperreaktiivisuus on voimakas tai keuhkojen toiminta on jo perusvaiheessa heikentynyt. Tutkittavaa ainetta voidaan laimentaa (jauhemaisilla aineilla sekoittamalla esim. laktoosiin) ja altistuksen kestoä lyhentää. Mikäli testin tulos jää kielteiseksi, se voidaan uusia käyttäen suurempaa pitoisuutta tai pidempää altistus-aikaa.

Vertailutesti. Altistuskokeen yhteydessä, mieluiten edellisenä päivänä, suoritetaan vertailutesti lumeaineella ja reaktiota seurataan samoilla mittauksilla kuin tutkittavalla aineella altistettaessa. Lumeaine ja altistustapa valitaan vastaamaan tutkittavaa ainetta (**TAULUKKO 4**). Jos vertailutesti tehdään astmareaktion aiheuttaneen altistuskokeen jälkeen, on varmistettava, että astman tasapaino palautuu normaaliksi ennen vertailutestin suorittamista.

Kaupalliset allergeeniutteet (esim. eläinallergeenit) annostellaan valmistajan ohjeiden mukaisesti dosimetrisella sumuttimella annosta vähitellen suurentaen.

Jauhemaisilla aineilla tehtävät altistuskokeet suoritetaan altistuskammiossa tavallisesti 30–60 minuutin kestoisina. Altistuksessa käytetään mieluiten potilaan omassa työssään käyttämiä aineita. Altistus suoritetaan kohdistamalla paineilmaa lyhyin painalluksin ja tasaisin väliajoin (esim. minuutin välein) jauhetta sisältävään astiaan. Jauheen kaatamista astiasta toiseen voidaan myös käyttää, mutta annostelun vakiointi on tällä tavoin epävarmempaa.

Kemikaaleilla altistuskokeet suoritetaan aineen luonteen mukaan altistuskammiossa sumutuksena, haihdutuksena tai työn jäljitelytestinä. Työnjäljittelytestejä lukuun ottamatta kemikaalialtistusten tavoitepitoisuus kammiossa on säädettävä ja mitattava ennen potilasaltistuksia. Kemikaalin ilmapitoisuutta mitataan myös altistuksen aikana, mikäli mahdollista. Akuutisti myrkylliset tai vahvoja happeja tai emäksiä sisältävät kemikaalit eivät pääosin sovellu altistuskokeisiin.

Muut altistusmenetelmät. Työpaikka-altistuskokeessa altistus tapahtuu työpaikalla valvotusti; seuranta toteutetaan sairaalassa muiden altistuskokeiden tapaan. Tällöin altistumisen vastaa todellista altistumista työssä.

Työterveyslaitoksella ollaan ottamassa käyttöön aerosoligeneraattoria, jolla jauhemaisia aineita ja kemikaaleja voidaan annostella hengitysilmaan määritelty pitoisuus.

Seuranta

Altistuksen aikana ja sen jälkeen seurataan potilaan oireita ja keuhkojen kuuntelulöydystä. Kokeen tuloksen tulkinta perustuu ensisijaisesti uloshengityksen sekuntikapasiteetin (FEV_1) muutokseen, jota seurataan esimerkiksi mikrospirometrilla. Yksinomaan uloshengityksen huippuvirtaukseen (PEF) perustuvaa seurantaa ei suositella. PEF ei ole riittävän herkkä astmaattisen keuhkoputki-reaktion ilmentäjä (Berube ym. 1991). PEF-menetelmä riippuu myös suuresti puhallusvoimasta, jolloin puhallustekniikkaan liittyvät epävarmuudet lisäävät väärän positiivisen tuloksen vaaraa.

Koko seurannan ajan käytetään samaa mitauslaitetta ja mittaukset tehdään valvotusti. Jokaisella mittauskerralla tehdään vähintään kolme maksimaalista puhallusta, ja kahden suurimman mitatun FEV_1 -arvon ero saa olla korkeintaan 150 ml (Miller ym. 2005). Korkein arvo kirjataan tulokseksi. Lähtöarvoissa ennen altistuskoetta ei tulisi olla yli 10 %:n vaihtelua lume- ja allergeenialtistuspäivien välillä.

Altistuksen aikana seurantamittauksia tehdään riittävän tiheästi, jotta mahdollinen reaktio havaitaan ajoissa (TAULUKKO 1). Dosi-metrisessa altistuskokeessa FEV_1 -mittaukset tehdään kymmenen minuutin kuluttua kunkin inhalaation päättymisestä. Kammioaltistuksen yhteydessä FEV_1 -mittauksia tehdään 10–15 minuutin välein ja tarvittaessa oireiden ilmaantuessa. Altistuksen jatkamisesta päätetään tuloksen perusteella. Mittaukset toistetaan vielä kymmenen minuutin kuluttua, mikäli oireet tai FEV_1 -muutokset viittaavat alkavaan reaktioon (FEV_1 -arvon pienentymistä 10–19 %). Jos FEV_1 -arvo pienentyy vähintään 20 % lähtötilanteeseen verrattuna, altistus lopetetaan.

Altistuksen jälkeiset mittausajankohdat ovat TAULUKOSSA 1. Jos seurannassa todetaan FEV_1 -arvon pienentyneen vähintään 10 % alkutilan-

TAULUKKO 4. Tavallisimpia altistustapoja ja altisteita.

I Kontrollialtistukset lumeaineilla
Laktoosipulveri
Vertailuliuos (kaasumaisten ja aerosolimuodossa olevien aineiden vertailuaine)
Laimennusliuos (allergeeni- ja metalliliuosten vertailuaine)
Työpaikalta peräisin oleva aine, jota ei epäillä ammattitaudin aiheuttajaksi, esimerkiksi mustan raudan puikkohitsauksesta syntyvä käry, maalin liuotin tai maali ilman herkistävää kovettajaa ja muu puupöly kuin epäilty aiheuttaja
II Aktiivialtistukset dosimetrilla
Kaupalliset allergeeni- ja eläinproteiinit (mm. lehmä, hevonen, kissa, koira, sika) varastopunkit
Muut liuokset metalliliuokset (nikkeli, kromi, koboltti)
III Aktiivialtistukset altistuskammiossa
Pölytyt
Työpaikan proteiinipitoiset pölyt jauhot ja rehuseokset puupölyt mausteet entsyymit
Kemikaalipölyt jauhemaiset hiusvärit ja vaalennusaineet ftaalihapponyhdyri lääkkeet atsodikarbonamidi hiontapölyt työpaikalta epoksi- tai polyesteripulverimaalit
Sumutus tai haihdutus
Kemikaalit neste-, kaasu- tai aerosolimuodossa isosyanaattiliuokset ja isosyanaatteja sisältävät maalien kovetteet formaldehydi orgaaniset happonyhdyriit polyfunktionaaliset atsiridiinit metallintyöstönesteet
Työtilanetta jäljittelevät testit
Kasvien käsittely
Turkisten, koe-eläinten tai kuivikepurujen käsittely
Luonnonkumikäsineen käyttötesti
Maalin tai liiman ja kovetteen sekoitus
Maalaus
Liimaus
Juotos
Hitsaus
Kuumennustesti (muovi, kumi, maali)
Metakrylaatteja sisältävien hammaspaiikka-aineiden käsittely
Desinfointi- tai sterilointiaineiden sekoitus veteen

YDINASIAT

- ▶ Hengitysteiden spesifisessä altistuskokeessa tutkittava henkilö hengittää valvotuissa olosuhteissa hengitysteitä herkistävää ainetta ja astmaattisen reaktion kehittymistä seurataan.
- ▶ Altistuskoe on keskeinen ammattiasmatutkimus, ja sitä pidetään varmuimpana keinona osoittaa syy-yhteys hengitettävän aineen ja astman puhkeamisen välillä.
- ▶ Osa ammattiasmoista voidaan todeta myös ilman altistuskoea.
- ▶ Altistuskoe on ainoa luotettava tapa tunnistaa uusia hengitysteitä herkistäviä aineita.
- ▶ Altistuskokeet suositellaan keskittämään Suomesa muutamiiin perehtyneisiin yksiköihin.

teesta, mittaus toistetaan esimerkiksi 15 minuutin kuluttua. Altistuksen ja seurannan aikana mitattujen FEV₁-arvojen perusteella piirretään yhtenäinen altistuskoeikäyrä (KUVA 2).

Astmaattisen reaktion luonnollista kulkua seurataan, mikäli reaktio tai oireet eivät ole voimakkaita. Tarvittaessa potilaille annetaan keuhkoputkia avaavaa lääkettä. Vaikean tai huonosti laukeavan reaktion hoitoon voidaan käyttää lisäksi kortikosteroiditabletteja. Anafylaksiatyyppisissä yleistyneissä reaktioissa annetaan välittömästi adrenaliinia.

Sairaalaseurantaa jatketaan vähintään 7–8 tuntia altistuksen jälkeen. Jos potilas kotiutetaan tässä vaiheessa, tulee FEV₁-arvon olla vähintään noin 90 % lähtötilanteesta ja potilaalla on oltava mukanaan tarvittaessa otettava avaava lääke ja päivystävän hoitopaikan yhteystiedot. Astmatilanteen arvioimiseksi kotona jatketaan FEV₁- tai PEF-mittauksia kolmen tunnin välein hereillä ollessa ensimmäisen vuorokauden ajan. Kotimittausarvoja ei kuitenkaan käytetä altistuskokeen tuloksen arvioinnissa.

Sairaalaseurannan on oltava vähintään vuorokauden pituinen, kun tutkitaan kemikaaleja ja uusia hengitystieallergeeneja. Vuorokauden

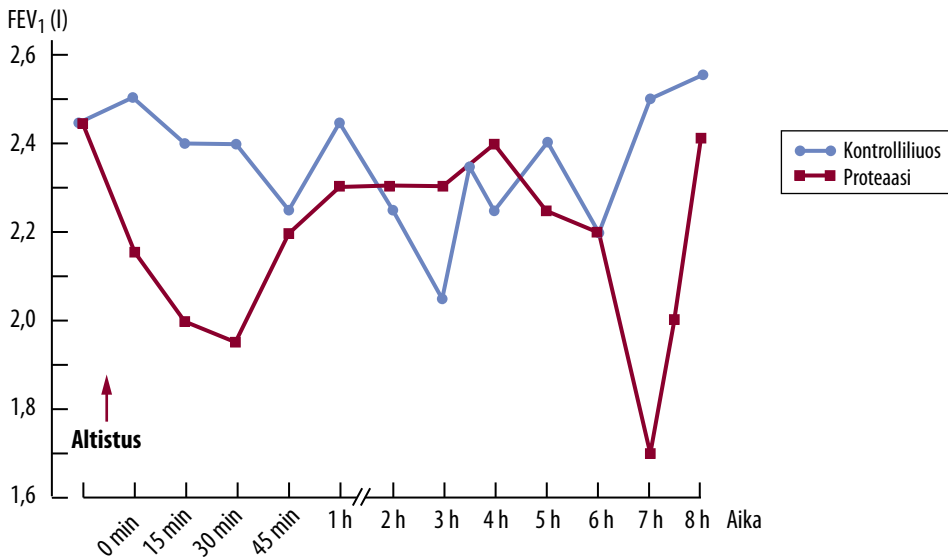
sairaalaseuranta on tarpeen myös silloin, jos potilaan sairaushistorian tai altisteen perusteella pidetään mahdollisena vakavaa tai viivästynyttä reaktiota.

Altistuskoreaktiota voidaan arvioida myös epäspesifisen hyperreaktiivisuuden määrittäyksillä (histamiini- tai metakoliinialtistus) ja hengitysteiden tulehdusmittauksilla (indusoidun ysköksen eosinofiilit ja uloshengitysilman typpioksidi). Epäiltäessä alveoliton muutoksia seurataan lämpöä, veren leukosyyttejä ja diffuusiokapasiteettia. Jos FEV₁-mittaukset eivät onnistu luotettavasti, voidaan hengitystieobstruktion kehittymistä seurata impulssi- oskillometrialla. Samanaikaisesti seurataan nenän, silmien ja ihon reaktioita.

Tulkinta

Altistuskokeen tulos on positiivinen, jos tutkittava altiste aiheuttaa merkitsevän astmaattisen reaktion (keuhkoputkien supistumisen) ja vertailu-altistuskoe on negatiivinen. Tyypillinen reaktio on välitön, viivästynyt tai kaksiosainen (KUVA 2), mutta myös muun tyyppisiä reaktioita todetaan. Välitön reaktio tapahtuu yleensä 10–30 minuutin kuluttua altistuksesta, ja potilaan tila normalisoituu kahden tunnin kuluessa. Viivästynyt reaktio todetaan 1–2 tunnin (aikainen viivästynyt) tai 4–8 tunnin (viivästynyt) kuluttua altistuksesta.

Keuhkofunktio muutokset. Merkitsevänä FEV₁-arvon muutoksena pidetään 20 %:n pienentymistä toistetuissa mittauksissa lähtötilanteeseen nähden, silloin kun vertailu-altistuksessa vaihtelu on selvästi vähäisempää (alle 10 %). Viidentoista prosentin pienentyminen on riittävä, mikäli muut tutkimustulokset (PEF-työpaikkaseuranta, IgE-välitteinen herkistyminen) sekä sairaushistoria tukevat ammattiasmadiagnoosia ja altistuskoeikäyrän muoto on ammattiasmaan sopiva. Viivästyneiden reaktioiden tulkinnessa on käytettävä erityistä harkintaa. Kun FEV₁-mittaukset ovat epäluotettavia, impulssi- oskillometrialla todettu 50 %:n lisääntyminen resistanssissa matalilla taajuuksilla (5–10 Hz) vastaa 15–20 %:n muutosta FEV₁-arvossa (Rundell ym. 2005). Alveoliton reaktiossa lämpö saattaa nousta,



KUVA 2. Proteaasi-entsyymin aiheuttama kaksiosainen altistuskoe, jossa todetaan sekuntikapasiteetin pienentyminen välittömään ja viivästyneeseen reaktioon sopien.

veren leukosyyttimäärä suurentua ja diffuusio-
kapasiteetti pienentyä.

Hyperreaktiivisuus. Altistuskokeen aiheuttamaan astmaattiseen reaktioon voi liittyä epäspesifisen hyperreaktiivisuuden lisääntyminen. Sen puuttuminen ei kuitenkaan sulje pois positiivista reaktiota. Muutoin tulokseltaan negatiiviseksi jääneen altistuskokeen uusimista tulisi harkita, mikäli kolmen vuorokauden kuluessa kokeesta todetaan merkittävä hyperreaktiivisuuden lisääntyminen. Sen on todettu ennakoivan keuhkofunktio muutoksia uusitussa tutkimuksessa (Vandenplas ym. 1996, Sastre ym. 2003). Tilanteissa, joissa FEV₁-muutokset ovat lähes merkitseviä, voidaan hyperreaktiivisuuden lisääntymistä käyttää ammattiastmadiagnoosin tukena. Kun käytetään vakioitua histamiini-altistusmenetelmää, jonka toistettavuus tunnetaan (Sovijärvi 1993), PD15-FEV₁:n (histamiiniannos, joka saa aikaan 15 %:n muutoksen FEV₁-arvossa) puoliintumista voidaan pitää merkittävänä muutoksena, joka osoittaa hyperreaktiivisuuden lisääntyneen.

Keuhkoputkien tulehduksen muutoksia altistuskokeen yhteydessä on tutkittu muun muassa indusoidun ysköksen eosinofiilien ja uloshengitysilman typpioksidin määrityksin.

Muutoin tulokseltaan negatiiviseksi jääneissä altistuskokeissa ysköksen eosinofiilien lisääntyminen ennakoii positiivista altistuskoe-tulosta uusinta-altistuksessa, ja siten määrityksettä voi olla apua lisätutkimuksesta hyötyvien potilaiden tunnistamisessa (Vandenplas ym. 2009, Quirce ym. 2010). Suurin käytännön este on hyvälaatuisten yskösnäytteiden saaminen potilaalta toistetusti. Uloshengitysilman typpioksidipitoisuus soveltuu paremmin toistomittauksiin, ja sen on havaittu lisääntyvän IgE-välitteiseen allergiaan liittyvissä altistuskoe-reaktioissa. Pitoisuuden suurentuminen ajoittuu viivästyneeseen astmareaktioon (Kharitonov ym. 1995). Menetelmää on tutkittu myös ammattiastmaan liittyvissä altistuskokeissa (Piipari ym. 2002, Ferrazzoni ym. 2009), mutta riittävää tieteellistä näyttöä typpioksidimittausten käyttökelpoisuudesta niiden tulkinnessa ei toistaiseksi ole (Quirce ym. 2010).

Ongelmat tulkinnessa

Väärä positiivinen reaktio on mahdollinen, jos tutkittavan altisteen pitoisuus on liian suuri. Silloin altiste aiheuttaa astmareaktion hengitysteitä ärsyttävien ominaisuuksiensa

vuoksi. Voimakas hyperreaktiivisuus ja huono astman hoitotasapaino lisäävät epäspesifisen reagoinnin mahdollisuutta.

Väärä negatiivinen reaktio. Altistuskoe ei vastaa todellista altistumista työpaikalla, jossa altistutaan monille tekijöille samanaikaisesti. Altistuskokeella voidaan yleensä tutkia vain yhtä tekijää kerrallaan. Liian lyhyt altistusaika, liian pieni pitoisuus, altistaminen väärälle aineelle tai sen fysikaaliselle muodolle voivat aiheuttaa väärän negatiivisen reaktion. Altisteen vähäinen allergeenipitoisuus, kuten kaupallisissa lehmäutteissa (Heutelbeck ym. 2009, suullinen tiedonanto Anne Puustinen Työterveyslaitos ja Soili Mäkinen-Kiljunen Iho- ja allergiasairaala), vaikeuttaa altistuskokeen tulkintaa ja voi kokemuksemme mukaan aiheuttaa väärää negatiivisia altistuskoereaktioita. Reaktio voi vaimentua myös silloin, jos työssä tapahtuneesta altistumisesta on kulunut pitkä aika.

Lääkityksen vaikutus. Väärä negatiivinen tulos voi johtua myös potilaan käyttämästä lääkityksestä. Inhalaatiosteroidilääkityksen on todettu vaimentavan altistuskoereaktiota ja voivan jopa kokonaan estää sen (Burge ym. 1982, Mapp ym. 1987).

Negatiivisen altistuskoetuloksen jälkeen tulee aina harkita, pitäisikö koe uusia käyttäen pidempää altistusaikaa, suurempaa altistepitoisuutta tai vähäisempää lääkitystä.

Altistuskokeiden porrastus

Ammattiastmaepäilyn herättyä perustutkimukset tehdään työterveyshuollossa, josta potilas lähetetään tarvittaessa jatkotutkimuksiin erikoissairaanhoidon (Lindström ym. ja Jaakkola tässä numerossa). Keuhkosairauksien ja työlääkietieteen tai ammattitautien poliklinikan tekemien lisäselvitysten perusteella päätetään altistuskokeen tarpeellisuudesta.

Työterveyslaitokselle Helsinkiin on keskitetty kemikaaleilla, entsyymeillä ja uusilla altisteilla tehtävät kokeet. Altistuskokeita proteiiniallergeeneilla tehdään myös keuhkoyksiköissä eri puolilla Suomea pitkien maantieteellisten etäisyyksien vuoksi ja yliopistosairaaloiden keuhkoyksiköissä koulutuksellisista syistä.

Tulevaisuudessa altistuskokeet tulee keskittää asiaan perehtyneisiin yksiköihin, joissa tutkimusten vuosittainen määrä on vähintään kymmenen.

Lopuksi

Asiantuntevasti suoritettu hengitysteiden spesifinen altistuskoe on turvallinen ja hyvä menetelmä osana ammattiastmadiagnostiikkaa. Se on korvaamaton erityisesti uusien astmaa aiheuttavien aineiden tunnistamisessa. Kun altisteet on tunnistettu, voidaan niiden määrää työilmassa vähentämällä ehkäistä astmaan sairastuvuutta kyseisissä ammattiryhmissä.

Altistuskokeilla on merkitystä monissa diagnostisesti hankalissa ammattiastmaepäilyissä. Osa ammattiastmoista, erityisesti proteiiniallergeeneihin liittyvät IgE-välitteiset astmat, voidaan kuitenkin luotettavasti todeta myös muilla, vähemmän potilasta kuormittavilla menetelmillä. Altistuskokeita tulisi tehdä niille potilaille, joiden ammattiastman aiheuttajasta ei päästä riittävään varmuuteen muilla tutkimuksilla. Tarpeellisten altistuskokeiden tekeminen voidaan valtakunnallisesti keskittää muutama perehtyneeseen yksikköön, joissa ne suoritetaan yhtenäisen käytännön mukaisesti.

On myös hyvä pitää mielessä, että negatiivinen altistuskokeen tulos ei aina sulje pois ammattiastmaa, ja diagnoosin tulisikin perustua asiantuntevan lääkärin kokonaisarvioon, ei yksittäiseen tutkimustulokseen. ■

* * *

Kiitämme Työsuojelurahastoa suosituksen laatimisen rahoittamisesta.

HILLE SUOJALEHTO, LL, erikoislääkäri
Työterveyslaitos

PEKKA MALMBERG, dosentti,
osastonylilääkäri
HYKS:n Iho- ja allergiasairaala,
kliinisen fysiologian yksikkö

IRMELI LINDSTRÖM, LL,
erikoislääkäri
Työterveyslaitos

TERTTU HARJU, LT, apulaisyylilääkäri
OYS

PAULA KAUPPI, LT, erikoislääkäri
HYKS:n Iho- ja allergiasairaala

MARITTA KILPELÄINEN, LT,
erikoislääkäri, kliininen opettaja
TYKS ja Turun yliopisto

MARJA LINDQVIST, erikoislääkäri
KSSH

Eeva-Maija Nieminen, LT,
erikoislääkäri
HYKS

Eija Nieminen, LL, ylilääkäri
Satakunnan keskussairaala,
keuhkosairaudet

PAULA PALLASAHO, LT,
erikoislääkäri, ylilääkäri
Työterveyslaitos

MINNA PUROKIVI, LT, vs.
osastonylilääkäri
KYS:n keuhkosairauksien
poliklinikka

RIITTA SAUNI, dosentti,
erikoislääkäri
Työterveyslaitos

LEENA TUOMISTO, LT,
osastonylilääkäri
Seinäjoen keskussairaala

MARITTA S. JAAKKOLA,
professori, ylilääkäri,
ammattikeuhkosairauksien
asiantuntijaryhmän (AKAR)
puheenjohtaja
Keuhkosairauksien yksikkö,
Kliinisen lääketieteen laitos
ja Ympäristöterveyden ja
keuhkosairauksien tutkimuskeskus
Oulun yliopisto ja OYS

SIDONNAISUUDET

Hille Suojalehto: Ei sidonnaisuuksia

Pekka Malmberg: Apuraha (Orion), Asiantuntijapalkkio (Filha ry, Labquality Oy), Luentopalkkio (Astra Zeneca, Glaxo Smith Kline, Orion), Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Glaxo Smith Kline, Orion)

Irmeli Lindström: Ei sidonnaisuuksia

Terttu Harju: Asiantuntijapalkkio (Orion), Luentopalkkio (AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Leiras, Pfizer), Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (AstraZeneca, Pfizer, Teva)

Paula Kauppi: Asiantuntijapalkkio (Alk Abelló), Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Alk Abelló, Leiras)

Maritta Kilpeläinen: Asiantuntijapalkkio (ALK), Johtokunnan tms jäsenyys (Lounais-Suomen allergiatutkimussäätiö, Turun seudun hengitysyhdistys), Luentopalkkio (Astra Zeneca, Leiras, Pfizer)

Marja Lindqvist: Ei sidonnaisuuksia

Eeva-Maija Nieminen: Ei sidonnaisuuksia

Eija Nieminen: Luentopalkkio (Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, GSK, MSD, Novartis, Pfizer)

Paula Pallasaho: Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Leiras, Mundipharma)

Minna Purokivi: Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Pfizer)

Riitta Sinikka Sauni: Ei sidonnaisuuksia

Leena Tuomisto: Ei sidonnaisuuksia

Maritta S. Jaakkola: Luentopalkkio (AZ, Boehringer Ingelheim, Coronaria, GSK, MSD), Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Boehringer Ingelheim, Mundipharma)

Summary

Specific challenge tests in occupational asthma – guidelines by the Finnish Expert Group on Occupational Lung Diseases

In a specific inhalation challenge (SIC) test the patient inhales an occupational agent in controlled environment and the subsequent asthmatic reaction is monitored. SIC is considered as the reference standard when confirming the diagnosis of sensitizer-induced occupational asthma. However, SIC is not always needed for the diagnosis; in many cases the causal relationship between an occupational agent and asthma can be shown also with serial peak flow measurements and specific immunologic testing. SIC is invaluable in identifying new occupational airway sensitizers. This is essential for preventing occupational asthma in the future.

KIRJALLISUUTTA

- Astma. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n, Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Kliinisen Fysiologian Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2000 [päivitetty 19.5.2006]. www.kaypahoito.fi
- Backman A, Björkstén F, Haahtela T, ym. Allerginen reaktiotyyppi I. Diagnostiikan standardisointi Suomessa. Sairaalaalitto 1979;4:1–19.
- Beach J, Rowe B, Blitz S, ym. Diagnosis and management of work-related asthma. Summary, evidence report/technology assessment. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, Department of Health and Human Services, October 2005; Publication No. 06-E003–1.
- Bérubé D, Cartier A, L'Archevêque J, Ghezzo H, Malo JL. Comparison of peak expiratory flow rate and FEV1 in assessing bronchomotor tone after challenges with occupational sensitizers. Chest 1991;99:831–6.
- Burge PS, Efthimiou J, Turner-Warwick M, Nelmes PT. Double-blind trials of inhaled beclomethasone dipropionate and flucortin butyl ester in allergen-induced immediate and late asthmatic reactions. Clin Allergy 1982;12:523–31.
- Cartier A, Bernstein IL, Burge PS, ym. Guidelines for bronchoprovocation on the investigation of occupational asthma. Report of the Subcommittee on Bronchoprovocation for Occupational Asthma. J Allergy Clin Immunol 1989;84:823–9.
- Ferrazzoni S, Scarpa MC, Guarnieri G, Corradi M, Mutti A, Maestrelli P. Exhaled nitric oxide and breath condensate pH in asthmatic reactions induced by isocyanates. Chest 2009;136:155–62.
- Heutelbeck AR, Junghans C, Esselmann H, Hallier E, Schulz TG. Exposure to allergens of different cattle breeds and their relevance in occupational allergy. Int Arch Occup Environ Health 2009;82:1123–31.
- Keskinen H, Tuomi T. Altistuskoe ammattistaman diagnostiikassa. Allergiakoulu 1999, Allergiatutkimussäätiö Vuosikirja 27: 27–36.
- Kharitonov SA, O'Connor BJ, Evans DJ, Barnes PJ. Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1894–9.
- Lindström I, Suojalehto H, Karvala K. Kosteusvauriomikrobin aiheuttaman astman toteaminen ammattitaudiksi – uusi käytäntö. Työterveyslääkäri 2009;4:87–92.
- Malmberg P, Haahtela T. Keuhkoputkien allergeenialtistuskokeet. Allergiakoulu 1999, Allergiatutkimussäätiö Vuosikirja 27: 13–25.
- Mapp C, Boschetto P, dal Vecchio L, ym. 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;136:1403–7.
- Melillo G, Bonini S, Cocco G, ym. 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 Suppl 35:1–35.
- Miller M, Hankinson J, Brusano V, ym.; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005;26:319–38.
- Mäkinen-Kiljunen S. Laboratoriotutkimukset apuna allergeenin selvityksessä. Duodecim 2008;124:1237–45.
- Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. Occup Environ Med 2005;62:290–9. [päivitetty 2010] www.bohrf.org.uk/downloads/OccupationalAsthmaEvidenceReview-Mar2010.pdf
- Piipari R, Piirilä P, Keskinen H, Tuppurainen M, Sovijärvi A, Nordman H. Exhaled nitric oxide in specific challenge tests to assess occupational asthma Eur Respir J 2002; 20:1532–7.
- Rundell KW, Evans TM, Baumann JM, Kertesz MF. Lung function measured by impulse oscillometry and spirometry following eucapnic voluntary hyperventilation. Can Respir J 2005;12:257–63.
- Quirce S, Lemièrre C, de Blay F, ym. Non-invasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings. Allergy 2010;5:445–58.
- Sastre J, Fernández-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; 123:1276–9.
- Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, ym. 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.
- Sovijärvi AR, Malmberg LP, Reinikainen K, ym. A rapid dosimetric method with controlled tidal breathing for histamine challenge. Repeatability and distribution of bronchial reactivity in a clinical material. Chest 1993;104:164–70.
- Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, ym. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. Chest 2008;134 Suppl 3:1–41.
- Uitti J, Seuri M, Vanhanen M, Rahkonen E, Nordman H. Ammattiaistma. Suom Lääkäril 2005;60:4251–7.
- Vandenplas O, Cartier A, Malo JL. Occupational challenge tests. Kirjassa: Bernstein IL, Chang-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, toim. Asthma in the workplace. New York: Marcel Dekker Inc. 2006, s. 227–52.
- Vandenplas O, D'Alpaos V, Heymans J, ym. Sputum eosinophilia: an early marker of bronchial response to occupational agents. Allergy 2009;64:754–61.
- Vandenplas O, Delwiche JP, 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;51:472–8.
- Vandenplas O, Malo JL. Inhalation challenges with agents causing occupational asthma. Eur Respir J 1997;10:2612–29.
- Van Kampen V, Merget R, Baur X. Occupational airway sensitizers: an overview on the respective literature. Am J Ind Med 2000;38:164–218.
- Viinanen A, Karvala K, Lindström I, Suojalehto H. Miten kosteusvaurioaltistuneet tutkitaan. Suom Lääkäril 2010;11:1013–7.