

# Gezondheidsbewaking bij werknemers blootgesteld aan hoogmoleculaire allergenen

Een strategie gebaseerd op resultaten van studies bij proefdierwerkers en bakkers

Trefwoorden: Allergische beroepsziekten, Hoogmoleculaire allergenen, Diagnose, Prognose

*Evert Meijer<sup>1</sup>, Dick Heederik<sup>1</sup>*

## Samenvatting

Preventie van allergische beroepsziekten wordt bemoeilijkt door de afwezigheid van gezondheidskundige blootstellinglimieten. Ook als die zouden bestaan is systematisch onderzoek noodzakelijk om gesensibiliseerde werknemers vroegtijdig op te sporen. Echter, besliskundig onderbouwde strategieën zijn daarvoor nauwelijks ontwikkeld. Het periodiek testen van alle blootgestelde werknemers, door middel van vragenlijst, longfunctieonderzoek, huidtests of serologie, is kostbaar en tijdrovend. Met behulp van diagnostische en prognostische beslissingsregels, gebaseerd op respiratoire vragenlijstgegevens aangevuld met werkgerelateerde vragen, kunnen werknemers met een verhoogde kans op sensibilisatie worden gedetecteerd. Bij werknemers met de hoogste kans om gesensibiliseerd te zijn ( $\pm$  60% bij proefdierwerkers;  $\pm$  40% bij bakkers) kan specifieke diagnostiek van allergische beroepsziekten gericht worden uitgevoerd. Het hoogste verzuim vanwege beroepsgebonden allergische klachten is ook in deze groep terug te vinden (proefdierwerkers 8%; bakkers 9%). Prognostische beslissingsregels kunnen worden toegepast voor risicostratificatie ten behoeve van preventie en arbeidshygiënische interventie. Proefdierwerkers met een hoog risico om in de toekomst gesensibiliseerd te worden hebben een grotere kans op het ontwikkelen van allergische klachten vergeleken met proefdierwerkers met een laag risico.

## Summary

For exposure to workplace aeroallergens no safe health-based exposure limits have been identified. Even if these limits should exist, systematic investigation of all workers is required to detect sensitised workers in an early stage. However, evidence based strategies are hardly developed. To find workers at risk of having or developing occupational allergy by periodic health examination all exposed workers should be investigated by questionnaire, lung function, and skin prick testing or IgE serology. We developed a health surveillance strategy with the use of diagnostic and prognostic prediction models to detect and predict occupational allergic diseases efficiently. The models were based on questionnaire items extended with work-related questions and exposure information. A diagnostic rule, containing 5 questionnaire items, identified workers with a high risk of sensitisation (bakers 40%; laboratory animal workers 60%). These workers showed high rates of work-related asthma, allergic symptoms, doctor's visit, and absenteeism. A prognostic rule based on 4 questionnaire items predicted workers at high risk of near future sensitisation with high rates of future (allergic) respiratory symptoms, and asthmatic attacks. The risk of (future) sensitisation and the severity of laboratory animal allergy can be predicted accurately with diagnostic and prognostic prediction models based on questionnaire items. Workers with an increased risk of future sensitisation also showed serious allergic symptoms at follow-up. Workers with a low risk have a low risk of becoming diseased in the future.

*1: IRAS, Institute for Risk Assessment Sciences, Division Environmental and Occupational Health Universiteit Utrecht, Postbus 80176, 3508 TD Utrecht, tel. 030 2539536, e-mail: d.heederik@iras.uu.nl*

## Inleiding

In Nederland zijn naar schatting 4.600 personen in proefdierlaboratoria werkzaam. Ongeveer 51.000 personen werken in bakkerijen of andere meelverwerkende industrieën, waarvan naar schatting zo'n 16.000 personen rechtstreeks zijn blootgesteld aan meelstof [Heederik 1999].

Allergische beroepsziekten treden op na herhaalde blootstelling aan allergenen. Complexe moleculen van plantaardige of dierlijke oorsprong met een hoog moleculair gewicht, zoals  $\alpha$ -amylase, allergenen in tarwemeel en eiwitten in de urine van proefdieren zijn bekende voorbeelden. In de meeste gevallen kunnen specifieke antilichamen (IgE) tegen deze allergenen worden gedetecteerd [Gordon 1999]. Kenmerkend is dat slechts een deel van de blootgestelde werknemers een allergie ontwikkelt. Blootstelling aan allergenen kan tegenwoordig worden gekwantificeerd door middel van enzym immuno-assays. Zowel voor  $\alpha$ -amylase en tarwemeel als voor proefdierallergenen is met behulp van deze assays een blootstelling-respons relatie vastgesteld waarbij de helling van de curve steiler is voor atopici [Heederik 2000]. Op dit moment is er geen gezondheidkundige drempelwaarde voor de blootstelling vast te stellen waaronder geen sensibilisatie optreedt. Ook is het niet mogelijk op korte termijn de blootstelling naar aanvaardbare niveaus te verlagen.

Hierdoor zal een grote groep werknemers 'at risk' zijn voor het ontwikkelen van allergische beroepsziekten. Omdat sensibilisatie vooraf lijkt te gaan aan het ontwikkelen van werkgerelateerde allergische klachten lijkt het zinvol om gesensibiliseerde werknemers vroegtijdig op te sporen [Renström 1995]. Echter, onderzoek van alle blootgestelde werknemers door middel van huidpriktest of serologie is tijdrovend en zou tot gevolg hebben dat, op basis van dwarsdoorsnede gegevens, ongeveer driekwart van de populatie onnodig wordt onderzocht. Er is dus een eenvoudig diagnostische plan nodig om werknemers met een verhoogde kans om gesensibiliseerd te zijn vroegtijdig op te sporen. In de klinische geneeskunde worden predictiemodellen in toenemende mate toegepast. Deze modellen kunnen helpen een diagnostische keuze te maken. Predictiemodellen combineren persoonlijke kenmerken om de kans te voorspellen dat een ziekte aanwezig is (diagnose) of dat een ziekte zich zal voordoen (prognose). In de bedrijfsgeneeskunde zijn deze methoden niet eerder toegepast. Dit artikel beschrijft de resultaten van diagnostische en prognostische studies bij bakkers en proefdierwerkers en de ontwikkeling van een strategie om gesensibiliseerde werknemers op een eenvoudige wijze op te sporen.

## Methoden van onderzoek

Voor de ontwikkeling van zowel de diagnostische als de prognostische modellen bij proefdierwerkers is gebruik gemaakt van een doorlopende cohortstudie door [Hollander 1997]. De diagnostische modellen zijn ontwikkeld uit een dwarsdoorsnede onderzoek aan het begin van deze studie en extern gevalideerd in een dwarsdoorsnede onderzoek aan het einde van deze studie. De diagnostische modellen bij bakkers zijn ontwikkeld uit een dwarsdoorsnede onderzoek beschreven

door Houba (1996). Externe validatie is beschreven in een studie door Suarathana (2003) De predictiemodellen voor diagnostiek (bakkers en proefdierwerkers) en prognostiek (proefdierwerkers) ter detectie van reeds gesensibiliseerde werknemers of werknemers met een verhoogd risico op toekomstige sensibilisatie zijn beschreven door Meijer (2002a, 2002b, 2004). In deze studies is sensibilisatie gedefinieerd als een positieve huidpriktest (HPT) tegen een of meer beroepsallergenen (bakkers:  $\alpha$ -amylase en/of tarwemeel; proefdierwerkers: rat en/of muis urine allergenen). De modellen combineren (werkgerelateerde, allergische) respiratoire klachten, blootstellingsgegevens en resultaten van laboratoriumonderzoek om de kans te voorspellen dat sensibilisatie aanwezig is (diagnose) of dat sensibilisatie zich in de nabije toekomst zal voordoen (prognose). Uit deze modellen zijn de zogenaamde diagnostische en prognostische "beslissingsregels" ontwikkeld.

## Het diagnostische model

De diagnostische modellen voor bakkers en proefdierwerkers omvatten determinanten die voor bakkers ten dele anders zijn dan voor proefdierwerkers [Meijer 2002b]. Zo heeft bijvoorbeeld de vraag of iemand atopische klachten heeft geen voorspellende waarde bij proefdierwerkers in combinatie met andere persoonlijke kenmerken, maar wel bij bakkers. Tabel 1 geeft een overzicht van deze voorspellers verkregen uit de gebruikte vragenlijst (oorspronkelijk bevattende 67 vragen) en de daarbij behorende scores. Het vragenlijst model is inclusief de voorspellers betreffende de blootstelling. Aan dit model kunnen zonodig voorspellers van serologisch (IgE) onderzoek of voorspellers van diagnostische huidonderzoek worden toegevoegd. De scores kunnen worden gesommeerd (somscore) en gebruikt voor individuele predictie. Op deze manier kan voor elke individuele werknemer de kans om gesensibiliseerd te zijn tegen hoogmoleculaire allergenen eenvoudig worden vastgesteld. Bijvoorbeeld, een bakker met klachten over een piepende ademhaling, overgevoeligheidsklachten voor huisstof, hoog blootgesteld aan  $\alpha$ -amylase heeft een somscore van 4,5 (1+1,5+2) punten. Dit betekent een kans van ongeveer 25% (range 19% – 34%) om gesensibiliseerd te zijn tegen  $\alpha$ -amylase en/of tarwemeel. Werknemers met verschillende kansen op sensibilisatie kunnen op deze manier worden gediagnosticeerd.

## Detectie van risicogroepen in een blootgestelde populatie

Als eerste stap worden alle werknemers onderzocht met behulp van de vragenlijst. Met behulp van de diagnostische regel wordt van elke werknemer een somscore bepaald door optelling van de individuele scores behorende bij de voorspellende vragen (zie tabel 1). Door arbitrair een afkappunt (score 4,5) te kiezen met een hoge specificiteit (bakkers > 0.95; proefdierwerkers > 0.92) worden de werknemers ingedeeld in een laag risico ( $\pm$  75% van de populatie) en hoog risico ( $\pm$  25% van de populatie) groep. Analyses bij zowel bakkers als proefdierwerkers hebben aangetoond dat de voorspelde waarschijnlijkheden goed overeen-

Tabel 1. Belangrijke voorspellers (uit vragenlijst bevattende 67 vragen) voor sensibilisatie en bijbehorende scores bij proefdierwerkers en bakkers.

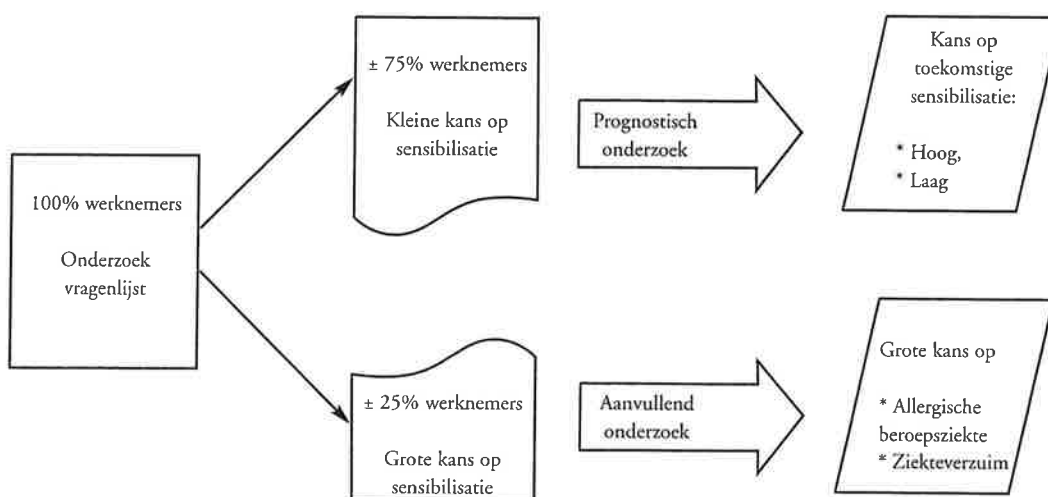
Persoonlijke determinanten	Score	Score		
	Proefdierwerkers	Bakkers		
Geslacht = man	1,0	*		
Ooit last van piepen op de borst	1,5	1,0		
Klachten die een atopische constitutie suggereren	*	1,5		
Een of meer familieleden met allergische klachten	*	2,0		
Een of meer werkgerelateerde allergische klachten	2,5	3,0		
Het afgelopen jaar allergische klachten gehad	1,5	*		
<i>Blootstellingdeterminanten</i>				
> 20 uur/week werkzaam met ratten	2,0	nvt		
Blootstelling aan a-amylase	nvt	Laag 1,0 Hoog 2,0		
Somscore .....				
Gemiddelde individuele kans op sensibilisatie				
Somscore	0 - 2	2,5-4	4,5-6	≥ 6,5
Bakkers % (range)	4 (2-7)	11(8-17)	25 (19-34)	54 (38-81)
Proefdierwerkers % (range)	12 (8-22)	31 (24-47)	57 (49-67)	77 (75-86)

\* Geen onafhankelijke voorspeller in het model

komen met de waargenomen kans op sensibilisatie. Bij werknemers met de hoogste kans om gesensibiliseerd te zijn ( $\pm 60\%$  bij proefdierwerkers;  $\pm 40\%$  bij bakkers) kan bedrijfsgeneeskundig onderzoek zich richten op diagnostiek van allergische beroepsziekten, ziekteverzuim en allergische klachten van luchtwegen en huid. Immers, het hoogste verzuim vanwege beroepsgebonden allergische klachten is hier terug te vinden (proefdierwerkers 8%; bakkers 9%). Ook in deze groep wordt een relatief groot aantal werknemers gevonden (10%-13%) met een verminderde longfunctie. Het zal duidelijk zijn dat in deze groep een hoog percentage werknemers met allergische werkgerelateerde klachten wordt gevonden, immers werkgerelateerde allergische klachten behoorden tot de voorspellende determinanten (Tabel 2). Tevens blijkt dat niet-gesensibiliseerde werknemers in de hoge score groep eveneens een vergelijkbaar hoog percentage verzuim en allergische klachten hebben (gegevens niet weergegeven). Onderzoek van werknemers met een initieel gering risico op sensibilisatie vergt een andere benadering. Immers, in deze groep

is de kans op het ontwikkelen van sensibilisatie tegen hoogmoleculaire allergenen in de nabije toekomst duidelijk aanwezig. Samengevat kent het model 3 stappen (fig 1):

1. Splitsing in 2 groepen werknemers met verschillende kans om gesensibiliseerd te zijn door gebruik te maken van de resultaten uit het vragenlijstonderzoek.
2. Aanvullende individuele diagnostiek van klinisch manifeste allergische aandoeningen bij de groep met de hoogste sensibilisatie kans. Bevestigen of uitsluiten van een beroepsallergie. Eventueel voorafgegaan door aanvullend diagnostisch onderzoek met behulp van huidpriktest (HPT) of IgE serologie van algemene allergenen.
3. Prognostisch onderzoek bij werknemers met een in aanvang geringe kans om gesensibiliseerd te zijn. Splitsing in een groep met een hoog risico en een laag risico om in de toekomst gesensibiliseerd te worden.



Figuur 1: Schematisch overzicht van het diagnostische model

Tabel 2. Prevalentie van doktersbezoek, ziekteverzuim, werkgerelateerde klachten en longfunctie bij proefdierwerkers en bakkers in de hoge scoregroep.

	Dokters bezoek	Ziekte verzuim	Allergische klachten <i>na</i> het werk	FEV1/FVC (St Res < -1.64)	Astma tijdens werk	Rhinitis tijdens het werk	Huidklachten tijdens werk
Proefdier Werkers	20%	8%	45%	10%	33%	67%	48%
Bakkers	27%	9%	46%	13%	32%	64%	41%

### Aanvullend individueel onderzoek

Zonodig kan aanvullend onderzoek door middel van huid-priktesten (HPT) of IgE serologie van algemene allergenen worden uitgevoerd om de sensibilisatiekans verder aan te scherpen.

Bijvoorbeeld, een positieve HPT voor één van de "algemene" allergenen verhoogt de kans om gesensibiliseerd te zijn tegen proefdierallergenen of tarwemeel/ $\alpha$ -amylase tot ongeveer

### Prognostisch onderzoek

Bij proefdierwerkers is een prognostisch model ontwikkeld, met behulp van de al bekende resultaten van de vragenlijst, om toekomstige sensibilisatie (na  $\pm$  3 jaar) te kunnen voorspellen [Meijer 2001, 2002b]. Aan elk van de voorspellende determinanten is afhankelijk van de coëfficiënt in het model een score toegekend. Een somscore kan worden berekend uit de volgende formule:

Tabel 3. Toekomstige klachten (na  $\pm$  3 jaar) bij proefdierwerkers met een hoog en een laag risico om gesensibiliseerd te raken.

	Hoog risico om gesensibiliseerd te raken	Laag risico om gesensibiliseerd te raken	OR (95% CI)
Ziekteverzuim*	12 % (2/17)	9 % (1/11)	1.3 (0.1-16.7)
Laatste jaar allergische klachten	16.7% (17/102)	6.1% (11/180)	3.1 (1.4-6.9)
Allergische klachten na het werk	7.8% (8/102)	2.8% ( 5/180)	3.0 (1.0-9.4)
Astma aanvallen	9.8% (10/102)	2.2% (4/180)	4.8 (1.5-15.7)
Respiratoire klachten	20.6% (21/102)	10.0% (18/180)	2.3 (1.2-4.6)
BHR symptomen	27.5% (28/102)	16.7% (30/180)	1.9 (1.1-3.4)

\* Verzuim is alleen vermeld indien werknemers het laatste jaar allergische klachten hebben aangegeven (n=28)

70% bij beide populaties. Een negatieve test verlaagt de kans tot ongeveer 25 - 30%. Op grond van deze resultaten kan besloten worden om "positieve" werknemers aanvullend te onderzoeken op specifieke sensibilisatie tegen proefdierallergenen of tegen  $\alpha$ -amylase en tarwemeel. Longfunctie onderzoek, bepaling van de reversibiliteit en de bronchiale hyperreactiviteit (BHR) kunnen worden uitgevoerd ter nadere diagnostiek [Handelen van de bedrijfsarts bij werknemers met astma en COPD. 2003]. Piekstroommetingen (PEF) gedurende langere tijd kunnen worden vastgelegd om een indruk te krijgen van de arbeidsgebonden relatie met bronchusobstructieve reacties. Indien dit onderzoek niet mogelijk is behoort de werknemer voor verdere klinische diagnostiek te worden verwezen naar een afdeling longziekten. In de kliniek kan diagnostiek van beroepsastma plaatsvinden volgens de door Chan-Yeung (1995) voorgestelde methode met behulp van bronchiale hyperreactiviteit, specifieke inhalatieprovocatie en aanvullend serologisch onderzoek.

$$\text{Somscore} = 1,5 \times \leq 4 \text{ jaar werkzaam} + 1 \times \text{atopische klachten} + 1,5 \times \text{werkgerelateerde allergische klachten} + 1,5 \times \geq 12 \text{ uur werken met ratten.}$$

Door de prognostische regel toe te passen als een enkele test bij de groep werknemers met een initieel geringe kans om al gesensibiliseerd te zijn kan een indeling worden gemaakt in een groep met een hoog en met een laag risico om in de toekomst gesensibiliseerd te worden. Het hanteren van een afkappunt van 2,5 punten heeft een aannemelijkheidverhouding (AV) van een positief testresultaat (AV+ = sensitiviteit/1-specificiteit) van 2,3 tot gevolg. Toepassing van de regel van Bayes geeft dat het gemiddelde sensibilisatie risico stijgt van 12% naar 24% bij een positief test resultaat. De AV- (aannemelijkheidverhouding bij een negatief testresultaat) is 0,42 wat na toepassing van de regel van Bayes betekent dat werknemers met een score  $\leq$  2,5 punten het gemiddelde sensibilisatierisico daalt van 12% tot 5%. Proefdierwerkers met een

hoog risico om in de toekomst gesensibiliseerd te worden bleken eveneens een statistisch significante grotere kans te hebben op het ontwikkelen van allergische klachten vergeleken met proefdierwerkers met een laag risico (tabel 3).

Voor de individuele benadering kan dus met behulp van de prognostische regel een individuele predictie gedaan worden over de toekomstige kans op sensibilisatie. De bedrijfsarts kan op basis hiervan elke werknemer gericht medisch advies geven en/of nader onderzoek samen met de arbeidshygiënist initiëren. Dit onderzoek bestaat uit het uitdiepen van de werkgerelateerde klachten eventueel gekoppeld aan onderzoek van luchtwegen en huid. Longfunctieonderzoek en bepaling van de bronchiale hyperreactiviteit is hier noodzakelijk. Juist in deze groep werknemers is onderzoek van het arbeidsmilieu essentieel en moet zich richten op individuele blootstelling en werkmethoden. Voor afdelingen en groepen kunnen de daaraan verbonden risico's effectiever worden geanalyseerd. Voorlichting kan daardoor gericht worden gegeven.

### Samenvatting en Conclusie

Met behulp van een eenvoudige vragenlijst betreffende respiratoire en allergische klachten, aangevuld met werkgerelateerde vragen, zijn diagnostische en prognostische modellen bij bakkers en proefdierwerkers ontwikkeld. De kans (risico) op sensibilisatie tegen hoogmoleculaire allergenen in het werk kunnen hiermee betrouwbaar worden voorspeld. De modellen zijn gebruikt om een algemene strategie voor gezondheidsbewaking bij werknemers blootgesteld aan hoogmoleculaire allergenen te ontwikkelen. Als voorbeeld zijn twee beslissingsregels gepresenteerd gebaseerd op positieve huidpriktests voor beroepsallergenen. Voor het grootschalige onderzoek in de Nederlands bakkerijbranche en meelverwerkende industrie moeten toegesneden beslissingsregels worden ontwikkeld.

Diagnostiek van (voorlopers) van beroepsgerelateerde aandoeningen is een essentiële voorwaarde voor preventie. Huidige PAGO systemen zijn echter niet gebaseerd op deskundige analyses van werkgerelateerde gezondheidsrisico's. De in dit artikel beschreven strategie lijkt echter een beter rendement op te leveren door vooral de kwaliteit van zowel diagnostisch als prognostisch onderzoek te verbeteren. Onnodig en duur onderzoek in de groepen met een laag voorspeld risico (zowel diagnostisch als prognostisch) kan hiermee worden voorkomen terwijl diagnostiek van beroepsallergie en blootstellingsonderzoek van de werkplek richter kan worden uitgevoerd. Deze werkwijze geeft tevens de mogelijkheid om bij werknemers met een in aanvang geringe kans op sensibilisatie het effect van reductie van blootstelling aan hoogmoleculaire allergenen te evalueren en de invloed op de prevalentie van nieuw gesensibiliseerde werknemers te analyseren.

De vraag in hoeverre gebruik kan worden gemaakt van één diagnostisch (prognostisch) model dat kan gelden voor alle werknemers blootgesteld aan hoogmoleculaire allergenen, zoals latex, enzymen en andere meer exotische allergenen, is pas te beantwoorden indien onderzoek ook bij deze populaties heeft plaatsgevonden.

### Literatuur

- Chan-Yeung M. Assessment of asthma in the workplace. ACCP consensus statement. (1995) *Chest* 108,1084-1117.
- Gordon S, Newman Taylor AJ. Animal, Insect, and shellfish Allergy. (1999) In: I.L. Bernstein, M. ChanYeung, J.L. Malo en D.I. Bernstein (eds), *Asthma in the Workplace*, 2nd Ed., Marcel Dekker, NewYork. Basel. 399424.
- NVAB Handelen van de bedrijfsarts bij werknemers met Astma en COPD. Geautoriseerde richtlijn. Augustus 2003.
- Heederik D, Portengen L, Meijer E, et al. Beroepsgebonden allergische respiratoire aandoeningen. (1999) Literatuurstudie in opdracht van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid.
- Heederik D. Epidemiology of occupational respiratory diseases and risk factors. (2000) *European Respiratory Monthly* 15, 429-447.
- Hollander A. Laboratory animal allergy. Allergen exposure assessment and epidemiological study of risk factors. Thesis Wageningen, Agricultural University; 1997.
- Houba R. Occupational respiratory allergy in bakery workers. Thesis Wageningen, Agricultural University; 1996.
- Meijer E, Grobbee DE, Heederik D. A strategy for health surveillance in laboratory animal workers exposed to high-molecular weight allergens (2004). Submitted for publication.
- Meijer E, Grobbee DE, Heederik D. Detection of workers sensitized to high-molecular weight allergens: A diagnostic study in laboratory animal workers. (2002a) *Occupational and Environmental Medicine* 59,189-195.
- Meijer E, Heederik D, Grobbee DE. Diagnostiek en preventie van allergische beroepsziekten als gevolg van blootstelling aan hoogmoleculaire allergenen. (2002b) Uitgave IRAS, Utrecht. November.
- Meijer E. Detection of the presence and the risk of occupational COPD and occupational allergic disease. A practical approach for the occupational physician. Thesis Utrecht University, 2001.
- Renström A, Malmberg B, Larsson K, Larsson PH, Sundblad BM. Allergic sensitization is associated with increased bronchial responsiveness: a prospective study of allergy to laboratory animal. (1995) *European Respiratory Journal* 8, 15141519.
- Suarthana E, Vergouwe Y, Nieuwenhuijsen M, Heederik D, Grobbee DE, Meijer E. Diagnostic rule for sensitisation in workers exposed to occupational high molecular weight allergens. 2004. Submitted for publication.