

# Risk modification and combined exposures in occupational allergy

Lützen Portengen<sup>1</sup>

## Samenvatting proefschrift

Promotiedatum: 28 september 2004  
Promotie-instituut: Universiteit Utrecht

Allergische luchtwegaandoeningen, waaronder astma, zijn van belang voor de volksgezondheid wegens de hoge morbiditeit en de geringe kans op herstel. Het aandeel nieuwe gevallen van astma bij volwassenen dat kan worden toegeschreven aan blootstellingen op de werkplek wordt op basis van epidemiologische studies geschat tussen de 10-25%. Sensibilisering voor beroepsallergenen en klachten van de bovenste luchtwegen zijn sterke voorspellers voor de ontwikkeling van astma, en de preventie van beroepsmatige sensibilisering en symptomatische allergie dienen daarom vanuit het oogpunt van de volksgezondheid de hoogste prioriteit te hebben. Dit vereist kennis van de relatie tussen allergeenblootstelling en relevante gezondheidseffecten en informatie over factoren die deze relatie significant kunnen beïnvloeden. Voor de meeste allergenen geldt dat slechts een deel van de blootgestelde werknemers gesensibiliseerd raakt of klachten ontwikkelt, zelfs bij hoge blootstelling. Dit suggereert dat er grote verschillen in gevoeligheid bestaan tussen werknemers. Atopische sensibilisering voor veel voorkomende allergenen ('atopie') is een bekende risicofactor voor beroepsmatige sensibilisering en beroepsastma door allergenen met een hoog molecuulgewicht. Lang is verondersteld dat atopie voornamelijk bepaald werd door genetische factoren, maar recente studies hebben aangetoond dat de expressie van het atopische fenotype ook sterk wordt bepaald door omgevingsinvloeden.

De belangrijkste doelstelling van de studies in dit proefschrift was het bestuderen van het effect van gecombineerde blootstelling aan allergenen en niet-allergene stoffen op het ontstaan van luchtwegallergie in beroepspopulaties. Voor de meeste analyses werd gebruik gemaakt van gegevens die beschikbaar waren van reeds afgeronde studies naar risicofactoren voor proefdierallergie en het ontstaan van luchtwegklachten bij varkenshouders en andere agrariërs. Eén studie werd specifiek opgezet om het effect van blootstelling aan desinfectantia op luchtwegallergie bij varkenshouders te onderzoeken.

In **Hoofdstuk 2** werd onderzocht of het opgroeien op een boerderij of het werken op een boerderij geassocieerd is met IgE sensibilisering en luchtwegklachten in jonge studenten van een agrarische school en een controlegroep van dienstplichtigen afkomstig uit dezelfde streek. Zowel het werken op een boerderij als het opgroeien op een boerderij bleken beide onaf-

hankelijk geassocieerd met een lagere prevalentie van sensibilisering voor veel voorkomende allergenen. Het opgroeien op een boerderij was ook negatief geassocieerd met de aanwezigheid van luchtwegklachten en bronchiale hyperreactiviteit (BHR), maar richting en sterkte van de associatie tussen het werken op een boerderij en luchtwegklachten of BHR verschilden sterk. Deze resultaten laten zien dat het 'beschermende' effect van het opgroeien op een boerderij op het voorkomen van atopie en atopische aandoeningen nog steeds kan worden aangetoond bij jonge volwassenen, en wijzen erop dat ook meer recente blootstelling aan het boerenbedrijf belangrijk kan zijn.

In **Hoofdstuk 3** werd nagegaan of het beschermende effect van een agrarische omgeving op atopie ook kan worden gevonden bij volwassen varkenshouders en of dit zou kunnen worden verklaard door blootstelling aan endotoxine. Gegevens waren afkomstig van een case-controle studie bij varkenshouders, waarbij de gemiddelde lange-termijn blootstelling aan endotoxine nauwkeurig was gemodelleerd. Slechts 17% van de boeren in deze studie bleek gesensibiliseerd voor één of meer veel voorkomende allergenen, wat vrijwel zeker een overschatting is van het voorkomen in de totale populatie, aangezien varkenshouders met luchtwegklachten oververtegenwoordigd waren. Dit is echter maar de helft van de prevalentie die werd gerapporteerd voor mannen van 20-70 jaar in de algemene Nederlandse bevolking, of bij studies waar dezelfde analysemethode voor IgE werd toegepast in bakkers, werknemers in de aardappelverwerkende industrie en proefdierwerkers. De kans op sensibilisering nam sterk af met een hogere blootstelling aan endotoxine van een voorspelde 70% bij de laagste blootstelling tot 20% bij een blootstelling van ongeveer 75 ng/m<sup>3</sup>.

In een eerdere studie onder varkenshouders werd blootstelling aan desinfectantia geïdentificeerd als potentiële risicofactor voor atopische sensibilisering en schadelijke effecten op de luchtwegen. Daarbij leek het gebruik van ontsmettingsmiddelen met quaternaire ammoniumverbindingen (QAC's) het meeste risico met zich mee te brengen. In **Hoofdstuk 4** onderzochten we daarom de relatie tussen het gebruik van desinfectantia en het voorkomen van IgE sensibilisering, markers voor de aanwezigheid van ontstekingen in de bovenste luchtwegen, luchtwegklachten, en longfunctie in een nieuwe steekproef onder varkenshouders. Ondanks de vermoedelijk frequente en hoge blootstelling aan ontsmettingsmiddelen bleek slechts één persoon aantoonbaar gesensibiliseerd voor QAC's. De prevalentie van sensibilisering voor veel voorkomende allergenen bedroeg slechts 20%, wat in overeenstemming is met de resul-

<sup>1</sup> Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Universiteit Utrecht. Postbus 80176, 3508 TD Utrecht. Tel: 030-2535400; e-mail: l.portengen@iras.uu.nl

taten van andere studies bij agrariërs. Frequent gebruik van desinfectantia was geassocieerd met een verdubbeling van de prevalentie van sensibilisering, alhoewel deze toename niet statistisch significant was. Het gebruik van desinfectantia was ook geassocieerd met het voorkomen van luchtwegklachten bij atopische boeren, maar niet met longfunctie of het gehalte aan NO in uitademingslucht. Frequent blootstelling aan ontsmettingsmiddelen was ook geassocieerd met de aanwezigheid van ontstekingsstoffen (cytokines) in vloeistof verzameld door het spoelen van de neusholtes, maar de betekenis daarvan is niet geheel duidelijk aangezien deze spoeling werd uitgevoerd bij het medische onderzoek, en niet direct of kort na blootstelling aan ontsmettingsmiddelen op het werk. Een belangrijke tekortkoming van de studie was de kleine steekproefgrootte door een lage respons bij de varkenshouders. Dit kan voor een belangrijk deel worden toegeschreven aan de uitbarsting van klassieke varkenspest in Nederland in 1997/1998. De lage participatie had een nadelig effect op de statistische kracht van deze studie om relaties tussen het gebruik van desinfectantia en gezondheidseffecten te onderzoeken. Ook kan zelfselectie van symptomatische boeren die ontsmettingsmiddelen gebruikten de resultaten vertekend hebben, alhoewel daar geen direct bewijs voor werd gevonden.

Het is niet bekend of het gebruik van desinfectantia ook een risicofactor is voor atopische sensibilisering en luchtwegklachten in andere beroepsgroepen dan varkenshouders en of het gebruik van desinfectantia ook is geassocieerd met sensibilisering voor werkgerelateerde allergenen. In **Hoofdstuk 5** onderzochten we daarom de relatie tussen het gebruik van desinfectantia en het voorkomen van sensibilisering voor veel voorkomende allergenen en proefdierallergenen, luchtwegklachten en longfunctie in een studie bij proefdierwerkers. Hiervan is bekend dat ze zijn blootgesteld aan zeer potente knaagdierallergenen. Gegevens werden afzonderlijk geanalyseerd voor proefdierwerkers die meer ('ervaren') of minder ('onervaren') dan 4 jaar met proefdieren hadden gewerkt. Er werd geen verband gevonden tussen het soort ontsmettingsmiddel dat gebruikt werd en het voorkomen van sensibilisering of luchtwegklachten bij de 'ervaren' werknemers. Bij 'onervaren' proefdierwerkers kwam sensibilisering voor veel voorkomende allergenen of proefdierallergenen minder vaak voor bij werknemers die chloramine-T gebruikten dan bij degenen die geen ontsmettingsmiddelen gebruikten of alleen alcohol. Ook de prevalenties van luchtwegklachten door blootstelling aan veel voorkomende allergenen of proefdieren waren lager in proefdierwerkers die ontsmettingsmiddelen gebruikten. Mogelijk zijn deze relaties vertekend door het vermijden van blootstelling aan desinfectantia door allergische proefdierwerkers. 'Onervaren' werknemers die ontsmettingsmiddelen gebruikten hadden namelijk minder vaak een familiale aanleg voor allergie en rapporteerden ook minder vaak allergische luchtwegklachten op een leeftijd dat ze waarschijnlijk nog niet aan ontsmettingsmiddelen waren blootgesteld (jonger dan 17 jaar). Andere verklaringen voor de uiteenlopende bevindingen in varkenshouders en proefdierwerkers zijn de verschillen in blootstellingsniveaus, het type gebruikte middelen, of de ontstaanswijze van luchtwegklachten in beide groepen.

Er zijn aanwijzingen dat een hoge blootstelling aan dierlijke

allergenen kan leiden tot het ontstaan van immunologische tolerantie, en dat dit vergezeld zou gaan van een hoge allergeenspecifieke IgG4 respons. In een eerdere analyse van de dosis-respons relatie tussen blootstelling aan allergenen in ratenuroline (RUA) en specifieke IgE sensibilisering bij proefdierwerkers werd alleen een duidelijk verband tussen blootstelling en sensibilisering gevonden bij werknemers die minder dan 4 jaar met proefdieren hadden gewerkt. In **Hoofdstuk 6** onderzochten wij daarom of de aanwezigheid van hoge titers aan IgG4 tegen RUA het ontbreken van een dosis-respons relatie bij proefdierwerkers met meer werkervaring kan verklaren en of hoge titers aan IgG4 ook geassocieerd zijn met bescherming tegen nieuw optredende sensibilisering en luchtwegklachten door ratten. Gehaltes aan IgG4 tegen RUA waren hoger bij atopische dan bij niet-atopische proefdierwerkers, en namen toe met hogere allergeenblootstelling. Titers waren het hoogst bij werknemers die gesensibiliseerd waren voor ratten en luchtwegklachten rapporteerden na het werken met ratten. Deze sterke relatie tussen IgG4 en het voorkomen van sensibilisering of luchtwegklachten door ratten leek onafhankelijk van de hoogte van de allergeenblootstelling. Hoge titers aan IgG4 waren een sterke voorspeller van nieuw optredende sensibilisering tegen ratten bij atopische werknemers en van het ontwikkelen van werkgerelateerde klachten tegen ratten bij ratgesensibiliseerde werknemers. Hoge titers aan IgG4 tegen RUA kunnen het ontbreken van een dosis-respons relatie tussen allergeenblootstelling en allergie in proefdierwerkers met veel werkervaring daarom niet verklaren. Desondanks hoeft een sterke IgG4 respons niet noodzakelijk als schadelijk te worden beschouwd, daar hoge titers aan IgG4 niet waren geassocieerd met negatieve effecten in werknemers die niet atopisch waren of die niet waren gesensibiliseerd voor ratten. IgG4 tegen RUA zou daarom kunnen worden beschouwd als een marker die aspecten van blootstelling en gevoeligheid combineert. Klinische studies in gesensibiliseerde patiënten suggereren dat voortdurende blootstelling aan sensibiliserende stoffen kan leiden tot chronisch verlies aan longfunctie bij werknemers met beroepsastma. Er is echter maar weinig informatie uit longitudinale studies over veranderingen in de longfunctie op de wat langere termijn bij werknemers die zijn blootgesteld aan allergenen met een hoog molecuulgewicht. In **Hoofdstuk 7** bestudeerden we daarom de relatie tussen blootstelling aan proefdieren en verandering in longfunctie gebruikmakend van gegevens uit een longitudinale studie onder proefdierwerkers. Zowel sensibilisering als blootstelling aan proefdieren leken onafhankelijk bij te dragen aan de jaarlijkse afname in longfunctie bij werknemers die minder dan 4 jaar met proefdieren hadden gewerkt. Daarnaast werd een significante en klinisch relevante extra daling van de longfunctie gevonden bij gesensibiliseerde werknemers die in contact bleven met de dieren waarvoor zij gesensibiliseerd waren. Aangezien er geen bronchodilator werd toegediend, is het niet mogelijk te zeggen of dit verlies aan longfunctie te wijten was aan de ontwikkeling van beroepsastma of dat er sprake was van chronische luchtwegobstructie.

Tenslotte werd in **Hoofdstuk 8** het potentiële effect van gecombineerde blootstelling aan allergenen en niet-allergene stoffen op de ontwikkeling van allergie in beroepsopulaties

besproken in relatie tot de effecten van genetische factoren, gastheerfactoren, en allergeenblootstelling. Allergeenblootstelling lijkt de belangrijkste determinant van IgE sensibilisering en symptomatische allergie in gevoelige werknemers, maar blootstelling aan niet-allergene stoffen als

endotoxine of ontsmettingsmiddelen kan deze gevoeligheid sterk beïnvloeden. Aangezien gecombineerde blootstelling in de werkomgeving eerder regel dan uitzondering is, kan dit gevolgen hebben voor de risicobeoordeling van zowel allergenen als niet-allergene stoffen.