

# Samenvatting proefschrift

## Interplay between allergy and work

*Jiska Patiwael<sup>1</sup>*

**Hoofdstuk 1**, de algemene inleiding, begint met het definiëren van beroepsrhinitis (neusklachten), beroepsastma en IgE-gemedieerde beroepsallergie. Enkele data aangaande de epidemiologie van beroepsrhinitis worden weergegeven. Deze gegevens betreffen ook de incidentie van werkgerelateerde rhinitis, waarover weinig bekend is. Afhankelijk van het betrokken beroepsallergien, varieert de incidentie van 0,3 tot 13,1 per 100 persoons-jaren. Het bewijs voor het feit dat roken en atopie risicofactoren zijn voor het ontstaan van een beroepsrhinitis, is inconsistent. Verder wordt beschreven dat er tot op heden ook weinig bekend is over de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (in relatie tot blootstelling) van deze aandoening en nog minder over productiviteitsverlies als gevolg van deze ziekte. Omdat er

behoefte is aan meer kennis over de incidentie, de risicofactoren en de socio-economische belasting van werkgerelateerde rhinitis, zijn deze onderwerpen bestudeerd in dit proefschrift. De onderzoekspopulatie betrof een groep paprikasmedewerkers in Nederland. Deze beroepsgroep is geassocieerd met een hoog percentage aan IgE-gemedieerde beroepsallergie, als gevolg van de hoge expositie aan paprikastuifmeel in de kas.

Omdat de mate van blootstelling de meest belangrijke determinant van sensibilisatie (het ontstaan van allergische antistoffen) en beroepsrhinitis blijkt te zijn, zou vermindering of eliminatie van de blootstelling aan beroepsallergenen de meest effectieve vorm van primaire preventie moeten zijn.

<sup>1</sup> Promotie instituut: Erasmus Universiteit, Rotterdam; promotiedatum: 14 maart 2012; email: [japatiwael@hotmail.com](mailto:japatiwael@hotmail.com)

Een voorbeeld van succesvolle vermindering van blootstelling betreft het beroepsallergeen 'natuur rubber latex' (NRL), dat ondermeer in handschoenen, bestemd voor gezondheidszorgmedewerkers, wordt verwerkt. Het poeder in de NRL handschoenen blijkt de belangrijkste oorzaak te zijn van aerogene blootstelling aan NRL en speelt daarom een belangrijke rol in het sensibilisatie proces (via inhalatie). Uit diverse studies is gebleken dat het vervangen van gepoederde NRL handschoenen door poedervrije NRL handschoenen inderdaad zorgt voor een aanzienlijke verlaging van de aerogene blootstelling. Er is echter controversie over het bewijs voor de effectiviteit van deze maatregel met betrekking tot primaire preventie, d.w.z. de ontwikkeling van een NRL (latex) sensibilisatie en allergie. Dit onderwerp wordt daarom behandeld in dit proefschrift. Daartoe werden operatiekamermedewerkers, die veelvuldig (steriele) NRL handschoenen dragen, onderzocht.

De inleiding bevat ook een beschrijving van de aardbeienteelt, waar medewerkers tegenwoordig werkzaam zijn in kassen en niet meer in het open veld, zoals voorheen. Vanwege deze verandering in de werkomgeving, is de blootstelling aan aardbeistufmeel toegenomen.

Gezien het feit dat de mate van blootstelling de belangrijkste determinant van sensibilisatie en beroepsmatige rhinitis lijkt te zijn, is de ontwikkeling van een nieuwe allergie in deze branche goed denkbaar. Het voorkomen van werkgerelateerde klachten onder aardbeienkasmedewerkers is in dit proefschrift onderzocht. Tevens is getracht te bewijzen dat een IgE-gemedieerde allergie voor aardbeistufmeel de oorzaak zou kunnen zijn voor de werkgerelateerde klachten.

**Hoofdstuk 2** presenteert de resultaten van een vervolgonderzoek naar allergie voor paprikastufmeel bij paprikakasmedewerkers. Het is bekend dat het stufmeel van de paprikaplant, gekweekt in kassen, een beroepsallergie kan veroorzaken. Een dwarsdoorsnede studie onder 472 paprikakaswerknemers uit 1999 liet prevalenties van sensibilisatie voor paprikastufmeel zien van 28% en voor werkgerelateerde rhinitis van 49%. De gemiddelde duur van dienstverband betrof 8 jaar. Werkgerelateerde symptomen waren geassocieerd met sensibilisatie voor bestanddelen van de paprikaplant (voornamelijk paprikastufmeel), leeftijd, en atopie. Het onderzoek dat gepresenteerd wordt in dit proefschrift is gebaseerd op de follow-up van alle deelnemers van die eerdere dwarsdoorsnede studie. Het doel van de huidige studie was de incidentie en de risicofactoren van werkgerelateerde rhinitis te onderzoeken. In totaal waren 280 van de 472 medewerkers beschikbaar voor vragenlijsten en bij 250 werknemers werden opnieuw allergietesten uitgevoerd.

Tijdens de 8-jaar follow-up bleek de cumulatieve incidentie van werkgerelateerde rhinitis 19% en van sensibilisatie voor het paprikastufmeel 9%. Atopie en roken waren significant geassocieerd met de ontwikkeling van rhinitis. De cumulatieve incidentie van werkgerelateerde astma symptomen bleek 8%. Wederom bleken atopie en roken significante risicofactoren.

Vanwege het gemiddelde dienstverband van 8 jaar in de eerste

studie werd verondersteld dat de prevalentiecijfers van 1999 de cumulatieve incidentie zouden benaderen en daarom werd verwacht dat de incidentiecijfers in 2007 vergelijkbaar zouden zijn met de prevalentiecijfers uit 1999. Echter, het feit dat de piek van ontwikkeling van sensibilisatie en symptomen blijkbaar optreedt in de eerste jaren van een dienstverband, en niet in een latere fase van langdurige blootstelling, kan verklaren waarom de incidentie van werkgerelateerde rhinitis lager ligt dan de prevalentie die gevonden werd in de eerste studie. Bovendien is een Healthy worker-effect (HWE) een andere mogelijke verklaring. In onze studie lijkt een HWE te zijn opgetreden omdat rhinitis symptomen in 1999 significant meer aanwezig waren in de groep werknemers die de kas had verlaten tijdens de follow-up, vergeleken met de groep die nog werkzaam was in de kas. Dit duidt erop dat rhinitis een "uitdrijvende" factor kan zijn. Zestien van de 168 ex-werknemers vermeldden expliciet dat allergische symptomen de hoofdreden was voor hun vertrek. Hiermee rekening houdend, is de incidentie van sensibilisatie en werkgerelateerde rhinitis die gevonden werd, nog steeds aanzienlijk.

Roken en atopie bleken risicofactoren te zijn voor zowel werkgerelateerde rhinitis als voor astma symptomen. Bovendien lijkt deze studie ook de hypothese te bevestigen dat beroepsrhinitis voorafgaat aan astma, omdat werkgerelateerde rhinitis geassocieerd was met het ontstaan van werkgerelateerde astma symptomen. In toekomstig onderzoek moet de exacte volgorde van ontwikkeling van een beroepsallergie in deze branche worden opgespoord om beter gerichte preventie en vroege behandelingsstrategieën te kunnen ontwikkelen.

Tevens is in het vervolgonderzoek getracht 1) factoren te identificeren die kunnen leiden tot het opzeggen van een baan en 2) het effect, van het erop volgende vermijden van beroepsallergenen, op de kwaliteit van het leven te bestuderen. De resultaten van dit onderdeel van de studie worden besproken in **hoofdstuk 3**. In 1999 hadden 254 van de 472 werknemers werkgerelateerde rhinitis en 228 van de 254 vulden destijds de 'rhinitis specifieke kwaliteit van leven' vragenlijst in. Na 8 jaar follow-up in 2007, waren 91 werknemers met rhinitis in 1999 beschikbaar voor het opnieuw invullen van de vragenlijst en werd bij deze werknemers het verloop van nasale ziekte beoordeeld in termen van gepercipieerde ernst en de impact op het dagelijks leven. Werknemers met rhinitis in 1999 verlieten vaker hun baan in de paprikateelt voor een andere baan. Van de 91 werknemers, waren 58 nog aan het werk, terwijl 33 proefpersonen het werk hadden verlaten. De proefpersonen die vertrokken waren, vermeldden substantiële verbetering van kwaliteit van leven. In de vorige studie is aangetoond dat de rhinitis specifieke kwaliteit van leven voornamelijk is geassocieerd met sensibilisatie voor paprikastufmeel en niet met gelijktijdige sensibilisatie voor andere gewone inhalatie allergenen. Geconcludeerd werd dat de verbetering in de rhinitis specifieke kwaliteit van leven een gevolg is van het elimineren van blootstelling aan paprikastufmeel. Bovendien werd geconcludeerd dat werkgerelateerde rhinitis een reden kan zijn om het werk in de paprikateelt te verlaten.

Een inhalatieallergie kan een diepgaand effect hebben op de arbeidsproductiviteit door zowel productiviteitsverlies op het

werk als ziekteverzuim. Tot op heden is er beperkte kennis over de omvang van dit verlies en de daarmee gepaard gaande productiviteitskosten. **Hoofdstuk 4** bevat de resultaten van het derde deel van het vervolgonderzoek, waarin het productiviteitsverlies en de bijbehorende kosten, als gevolg van een allergie in de paprikateelt, werden onderzocht. In totaal namen 142 paprikakasmedewerkers deel aan de studie. Al deze werknemers waren nog steeds werkzaam waren in paprikateelt. De prevalentie van rhinitis, matige tot ernstige rhinitis en astmasymptomen bij deze medewerkers was respectievelijk 52,9%, 11,4% en 20,3%. Productiviteitsverlies op het werk en ziekteverzuim werden gevonden in respectievelijk 16,9% en 19,1% van de proefpersonen. Het totale productiviteitsverlies op het werk per persoonsjaar in deze beroepsgroep bedroeg 3,8% en het totale aantal dagen ziekteverzuim per persoonsjaar bedroeg 2,2 dagen (0,8%). Matige tot ernstige rhinitis symptomen bleken significant geassocieerd met productiviteitsverlies op het werk en astma symptomen waren significant geassocieerd met zowel productiviteitsverlies op het werk als ziekteverzuim. Het totale productiviteitsverlies bedroeg 4,6% aan verloren tijd en de daarmee gepaard gaande productiviteitskosten bedroegen €1.122. Ongeveer de helft van het productiviteitsverlies kon worden toegeschreven aan werkgerelateerde rhinitis en astma symptomen. Geconcludeerd werd dat werkgerelateerde rhinitis en astma substantieel productiviteitsverlies kunnen veroorzaken en daarom kunnen resulteren in significante productiviteitskosten. Omdat rhinitis en astma kunnen leiden tot het vertrek uit de paprikateelt, zouden de economische consequenties voor werknemers met een korter dienstverband wel eens onderschat kunnen worden. Gezien de economische impact is het noodzakelijk om interventies te ontwikkelen, die gericht zijn op het voorkomen van allergie.

In **hoofdstuk 5** wordt de verandering in prevalentie van NRL sensibilisatie en allergie onder operatiekamermedewerkers van een academisch ziekenhuis (Erasmus MC), 10 jaar na introductie van poedervrije NRL handschoenen, beschreven. In 1998 en in 2009, namen respectievelijk 163 en 178 medewerkers deel aan het onderzoek. De twee groepen waren vergelijkbaar met betrekking tot geslacht, rookgewoonten, arbeidskarakteristieken, werkgerelateerde klachten en atopie. In 2009 was de prevalentie van sensibilisatie voor NRL significant lager in vergelijking met 1998 (4,5% versus 14,1%). Ook NRL allergie werd significant minder vaak aangetoond in 2009 ten opzichte van 1998 (2,8% versus 9,8%). Dezelfde trend werd gezien in een subgroep (n = 49) werknemers die zowel in 1998 als in 2009 deelnamen aan de studie. Atopie bleek significant geassocieerd met de ontwikkeling van NRL sensibilisatie en allergie. De resultaten van deze studie wijzen erop dat de invoering van steriele poedervrije NRL handschoenen in 1998 zeer waarschijnlijk geleid heeft tot een daling van de prevalentie van NRL sensibilisatie en allergie in 2009.

Als gevolg van een verschuiving van het kweken van aardbeien in het open veld richting de kassen, worden de werknemers tegenwoordig in hoge mate blootgesteld aan verschillende (potentiële) allergene stoffen. Tot op heden is er echter nog geen beroepsallergie in deze branche beschreven. In **hoofdstuk 6** is

allereerst onderzocht of aardbeienkasmedewerkers werkgerelateerde allergische symptomen ervaren. Ten tweede werd getracht te bewijzen dat een IgE-gemedieerde allergie de oorzaak zou kunnen zijn van werkgerelateerde klachten, door 3 werknemers uitgebreider te onderzoeken. Van de 75 vragenlijst respondenten vermeldden 29 (38,7%) werkgerelateerde symptomen. Rhinitis werd het meest genoemd (30,7%). Sensibilisatie voor aardbeistufmeel werd aangetoond bij de 3 werknemers met werkgerelateerde klachten die uitgebreider werden onderzocht. ELISA en immunoblotting met aardbeistufmeel lieten positieve resultaten zien bij 2 medewerkers. IgE-binding aan stufmeel kon niet geremd worden door berken- of graspollen bij 1 van deze 2 medewerkers. De sensibilisatie voor aardbeistufmeel bij deze specifieke werknemer wordt dus niet veroorzaakt door een boom- of graspollen allergie (kruisreactiviteit), maar er is sprake van een primaire sensibilisatie voor het stufmeel van de aardbeiplant. Gedeeltelijke remming werd gezien bij de tweede werknemer en daarom is gedeeltelijke kruisreactiviteit bij deze werknemer nog mogelijk. Nasale provocatie met aardbeistufmeel toonde de klinische relevantie van de sensibilisatie voor deze pollen aan bij 2 van de 3 medewerkers. Er werd geconcludeerd dat werkgerelateerde allergische symptomen aanwezig zijn bij een deel van de aardbeienkasmedewerkers. Een IgE-gemedieerde allergie voor aardbeistufmeel kan bijdragen aan deze symptomen. Een volgende onderzoeksfase is nodig om de ziekteprevalentie en ziekte-incidentie vast te stellen door middel van een grootschaliger dwarsdoorsnede onderzoek en een longitudinale studie onder medewerkers vanaf het moment van in dienst treden in de aardbeienteelt.

**Hoofdstuk 7** is een algemene discussie van de resultaten beschreven in de voorgaande hoofdstukken. Geconcludeerd wordt dat de incidentie (zelfs na langdurige blootstelling) en de ziektelast van beroepsrhinitis in de paprikateelt significant zijn. De eerste risicofactoren zijn geïdentificeerd. Het belang van grootschalig longitudinaal onderzoek onder werknemers vanaf het moment van in dienst treden wordt benadrukt, zodat andere risicofactoren geïdentificeerd kunnen worden en de precieze volgorde in de ontwikkeling van een beroepsallergie in deze branche opgespoord kan worden. Toekomstig onderzoek zou ook studies moeten bevatten die gericht zijn op het ontwikkelen van een interventie met als doel een beroepsallergie bij deze werknemers te voorkomen.

De prevalentie van NRL sensibilisatie en allergie onder operatiekamermedewerkers van het Erasmus MC, is tegenwoordig laag. De meest waarschijnlijke oorzaak van deze lage prevalentie is de vervanging van gepoederde NRL handschoenen door poedervrije NRL handschoenen.

Tot slot wordt geconcludeerd dat werkgerelateerde allergische symptomen vermeld worden door aardbeienkasmedewerkers en dat deze symptomen mogelijk verklaard kunnen worden door een aardbeistufmeelallergie. Een volgende onderzoeksfase is aangewezen om de ziekteprevalentie en ziekte-incidentie te bepalen, door middel van een grootschaliger dwarsdoorsnede onderzoek en een longitudinale studie onder medewerkers vanaf het moment van in dienst treden in de aardbeienteelt.