

Samenvatting proefschrift

Susceptibility to hand eczema in high risk occupations: contribution of genetic and environmental factors

Maaïke J. Visser¹

Achtergrond

Contacteczeem is een veel voorkomende beroepsziekte, die veroorzaakt wordt door blootstelling aan huid-irriterende stoffen zoals zepen en desinfectiemiddelen, of allergenen zoals nikkel. Veelvuldig contact met water en zeep – zogenaamd “nat werk” – is een belangrijke oorzaak van contacteczeem. Nat werk komt vooral voor in beroepen waarin vanwege hygiëne-eisen vaak de handen moeten worden gewassen, zoals in de verpleging en bij de voedselbereiding, en in beroepen waarin veel contact met water en chemicaliën is, zoals in de kappers- en schoonmaakbranche. Ook het langdurig dragen van vloeistofdichte handschoenen wordt onder nat werk gerekend, omdat de huid hierdoor wordt ‘afgesloten’, wat kan leiden tot een verstoorde vochtbalans in de huid.

Blootstelling is een essentiële factor in de ontwikkeling van contacteczeem, maar daarnaast speelt ook persoonlijke gevoeligheid een belangrijke rol. De meest bekende persoonlijke risicofactor voor het krijgen van contacteczeem is atopische dermatitis (AD), een erfelijke huidaandoening die meestal op jonge leeftijd voor het eerst optreedt en gekenmerkt wordt door eczeem aan de buigzijde van de ellebogen en knieën. In Westerse landen is AD één van de meest voorkomende huidziekten; het komt bij ongeveer 20% van de kinderen en ongeveer 10% van de volwassenen voor. Mensen die AD hebben, of dit als kind hebben gehad, lopen een verhoogd risico op contacteczeem als zij gaan werken in beroepen met veel nat werk. De Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB) beveelt daarom aan dat werknemers met (een voorgeschiedenis van) AD bij indiensttreding in bijvoorbeeld ziekenhuizen extra worden begeleid door de bedrijfsarts².

Een belangrijk verschijnsel bij AD is een verstoorde huidbarrière, waardoor de huid minder goed bestand is tegen contact met irriterende stoffen. De huidbarrière wordt gevormd door het bovenste laagje van de huid, de hoornlaag of Stratum Corneum. De specifieke structuur en kenmerken van het Stratum Corneum zorgen voor een effectieve barrière tegen het doordringen van chemische en biologische stoffen, terwijl tegelijkertijd het verlies van vocht vanuit de huid wordt tegengegaan. Recent onderzoek heeft uitgewezen dat het eiwit *filaggrine* een belangrijke rol speelt in de huidbarrière. Ook is aangetoond dat er verscheidene mutaties kunnen voorkomen in het gen dat codeert voor de aanmaak van

filaggrine (*FLG*), die leiden tot een verminderde hoeveelheid of zelfs afwezigheid (bij homozygoten) van functioneel filaggrine in de huid. *FLG* mutaties komen voor bij ongeveer 10% van de Europese bevolking en zijn sterk gerelateerd met AD: ongeveer 40% van de mensen met *FLG* mutaties ontwikkelt AD. Degenen met een mutatie in het *FLG* gen maar zonder AD worden niet opgemerkt als gevoelig in het bestaande preventieprogramma voor contacteczeem. Maar vanwege hun tekort aan filaggrine is het waarschijnlijk dat zij wel een verminderde huidbarrière hebben, en daardoor lopen zij wellicht ook een verhoogd risico op contacteczeem.

Het hoofddoel van dit onderzoek was daarom meer inzicht te krijgen in de rol van *FLG* mutaties als risicofactor voor contacteczeem, vergeleken met de bekende risicofactoren AD en blootstelling aan nat werk. Een tweede doel was te onderzoeken of het testen op *FLG* mutaties een nuttige aanvulling zou kunnen zijn op de bestaande screening op AD in het preventieprogramma voor contacteczeem.

Nat werk

In **Hoofdstuk 2** wordt ingegaan op blootstelling aan nat werk als risicofactor voor contacteczeem. De Nederlandse richtlijn voor de preventie van contacteczeem hanteert een grens voor de blootstelling aan nat werk, die gebaseerd is op de Duitse richtlijn TRGS 401: de totale duur van nat werk mag niet meer dan 2 uur per dag bedragen, en het totaal aantal keer handen wassen of desinfecteren mag niet meer dan 20 keer per dag zijn. Een objectieve meetmethode die zowel de duur als de frequentie van nat werk handelingen kan meten is echter nog niet voorhanden. **Hoofdstuk 2.1** evalueert het gebruik van een sampler om nat werk te meten bij verpleegkundigen. De sampler, die ontwikkeld is door het Institute for Occupational Medicine (IOM) in Edinburgh, Schotland, meet vochtigheid op basis van de temperatuur van twee sensoren: één sensor die direct op de huid zit, en een tweede sensor die 2 mm boven de huid zit. Deze sensoren registreren elke 10 seconden de temperatuur. Als de huid in contact komt met water (of een andere vloeistof), ontstaat er een temperatuurverschil tussen de twee sensoren. Wanneer dit temperatuurverschil boven een bepaalde drempelwaarde komt, is dat een indicatie dat de huid nat is; wanneer het onder een bepaalde ondergrens komt, is het een indicatie dat handschoenen worden

¹ Promotie instituut: Coronel Instituut voor Arbeid en Gezondheid, Academisch Medisch Centrum (AMC), Universiteit van Amsterdam (UVA); promotiedatum: 17 april 2014; email: m.j.visser@amc.nl

² Zie de Richtlijn Contacteczeem, te vinden op: <http://nvab.artsenet.nl/Artikel-3/Contacteczeem-1.htm>

gedragen. Het gebruik van deze sampler werd getest op twee verpleegafdelingen. Zesentwintig verpleegkundigen droegen de sampler gedurende 2 uur tijdens hun normale dienst, terwijl zij tegelijkertijd werden geobserveerd door een onderzoeker. De temperatuurverschillen gemeten door de sampler werden vervolgens vergeleken met de geobserveerde handelingen van de verpleegkundigen. Voor iedere verpleegkundige werd een individuele optimale drempelwaarde berekend waarboven het gemeten temperatuurverschil 'nat werk' aanduidde, en een tweede drempelwaarde voor het aanduiden van het dragen van vloeistofdichte handschoenen. Dit resulteerde in een gemiddelde sensitiviteit van 78% en een gemiddelde specificiteit van 79% voor het aanduiden van nat werk. Dit betekent dat de sensor nat werk in 78% van de gevallen correct aanwees en droog werk in 79%. Voor het aanduiden van handschoengebruik werd een sensitiviteit van 62% en een specificiteit van 68% gehaald. Op basis van de resultaten werd geconcludeerd dat de sampler niet voldoet om nat werk te meten bij verpleegkundigen. Een mogelijke reden hiervoor is dat verpleegkundigen zeer diverse nat werk handelingen uitvoeren, waaronder veel contact met desinfecterende alcoholgel en contact met lauwwarm water.

In **Hoofdstuk 2.2** wordt de blootstelling aan nat werk en het voorkomen van handeczeem beschreven in een prospectief cohortonderzoek onder Nederlandse leerling-verpleegkundigen. In totaal namen 721 leerling-verpleegkundigen deel aan het onderzoek, waarvan er 533 succesvol gevolgd zijn voor een periode van tussen de 1 en 3 jaar. Tijdens hun stages noteerden de deelnemers regelmatig op speciaal ontworpen dagboekkaartjes hoe vaak zij nat werk handelingen deden. Daarnaast vulden ze op de kaartjes in of zij bepaalde klachten aan hun handen of vingers hadden gehad, die duiden op handeczeem. Ook konden zij klachten van handeczeem rechtstreeks melden bij de onderzoekers. Deelnemers die – actief of via de kaartjes – symptomen van handeczeem meldden, kregen een consult aangeboden met een gespecialiseerde bedrijfsarts. In het eerste jaar van follow-up rapporteerde 23% van de deelnemers handeczeem, in het tweede jaar was dit 25% en in het derde jaar 31%. Van de deelnemers die tot aan het begin van het onderzoek klachtenvrij waren geweest ontwikkelde 18% handeczeem tijdens hun stage, waarbij de meeste gevallen zich voordeden binnen één jaar na het begin van de stage. Bij ongeveer een derde van de deelnemers was de blootstelling aan nat werk tijdens de stages hoger dan de richtlijn van 2 uur per dag of 20 handelingen per dag. Het effect van verschillende nat werk handelingen (bijvoorbeeld handen wassen, gebruik van handalcohol, gebruik van handschoenen) op het voorkomen van handeczeem werd onderzocht in een statistisch model (multivariaat mixed model). Risicofactoren voor het krijgen van handeczeem waren het meer dan 8x per dag handen wassen tijdens de stage [odds ratio (OR) 1.5; 90% betrouwbaarheidsinterval (CI) 1.0 – 2.3], het meer dan 10x per dag handen wassen thuis (OR 2.3; 90% CI 1.5 – 3.7) en het

werken in een bijbaan met nat werk (bijvoorbeeld in de zorg of in de horeca) voor tenminste 8 uur per week (OR 1.6; 90% CI 1.0 – 2.4). Overige nat werk handelingen, zoals het gebruik van handalcohol gel of het dragen van handschoenen, hadden in dit onderzoek geen invloed op het risico op handeczeem. Dit resultaat is in overeenstemming met de literatuur; eerdere experimentele onderzoeken hebben aangetoond dat blootstelling aan alcoholgels minder schadelijk is voor de huid dan blootstelling aan water en zeep.

Contact met water en zeep komt dus duidelijk naar voren als de meest relevante blootstellingsfactor binnen nat werk, en handhygiënerichtlijnen adviseren dan ook om indien mogelijk handalcohol gel te gebruiken in plaats van water en zeep. Veel leerling-verpleegkundigen in het cohortonderzoek bleken hier niet van op de hoogte te zijn. Daarnaast bleek dat slechts ongeveer een derde van de uitgenodigde deelnemers de uitnodiging voor een consult met de bedrijfsarts accepteerde. Eén van de meest genoemde redenen om niet op de uitnodiging in te gaan was dat de klachten volgens de betreffende deelnemer niet ernstig genoeg waren.

AD en FLG mutaties als risicofactoren voor contacteczeem

In Hoofdstuk 3 wordt de invloed van persoonlijke risicofactoren bestudeerd.

Hoofdstuk 3.1 beschrijft een patiënt-controle onderzoek waarbij patiënten met chronisch, werkgerelateerd contacteczeem zijn vergeleken met leerlingen van verschillende beroepsopleidingen als controles. Dit onderzoek is uitgevoerd in samenwerking met de Universiteit van Osnabrück, Duitsland. De vier meest voorkomende *FLG* mutaties onder de West-Europese bevolking (R501X, 2282del4, R2447X en S3247X) werden geanalyseerd in DNA uit wangslimmonsters van 634 patiënten uit twee gespecialiseerde klinieken in Osnabrück en Hamburg, en van 393 controles. Huidige of vroegere aanwezigheid van eczeem in de elleboog- of knieholtes werd gebruikt als aanwijzing voor AD. Zestien procent van de patiënten en 8% van de controles waren drager van één of meer *FLG* mutaties. De ongecorrigeerde OR voor de 4 mutaties bijeengenomen was 2.1 (95% CI 1.3 – 3.3). Gecorrigeerd voor AD was de OR voor *FLG* mutaties 1.6 (95% CI 1.0 – 2.6). Omgekeerd was de OR voor AD, gecorrigeerd voor *FLG* mutaties, 2.9 (95% CI 2.1 – 4.0). Er werd geen interactie gevonden tussen deze twee risicofactoren. Hieruit werd een OR van 4.7 afgeleid voor personen die zowel *FLG* mutaties als AD hebben.

Hoofdstuk 3.2 beschrijft de invloed van AD en *FLG* mutaties op het risico op handeczeem in het eerder genoemde prospectief cohortonderzoek onder Nederlandse leerling-verpleegkundigen. Bij intrede in het onderzoek vulden de deelnemers een vragenlijst in over o.a. huidige of vroegere aanwezigheid van AD, allergieën en klachten van handeczeem, en werd een wangslimmonster afgenomen voor analyse van de vier meest voorkomende *FLG* mutaties. Zoals eerder beschreven, rapporteerden de deelnemers

regelmatig hun nat werk en eventuele symptomen van handeczeem via speciaal ontworpen dagboekkaartjes. Deelnemers die al eens handeczeem hadden gehad in het verleden, hadden meer kans om opnieuw handeczeem te krijgen tijdens hun stage. Dit gegeven bevestigt het recidiverende karakter van handeczeem. De invloed van nat werk, AD en *FLG* mutaties op het voorkomen van handeczeem werd onderzocht in een multivariaat mixed model. Veelvuldig handen wassen tijdens de stages en/of thuis verhoogde het risico op handeczeem in dit model met ongeveer een factor 2. Deelnemers met (een voorgeschiedenis van) AD hadden een verhoogde kans op het krijgen van handeczeem tijdens de stage, met een OR, gecorrigeerd voor de effecten van handen wassen en *FLG* mutaties, van 2.5 (90% CI 1.7 – 3.7). Bij deelnemers die een *FLG* mutatie hadden, maar geen AD, was geen verhoogd risico op handeczeem te zien. Deelnemers die zowel een *FLG* mutatie als (een voorgeschiedenis van) AD hadden, liepen echter wel een verhoogd risico; gecorrigeerd voor het effect van handen wassen was de OR 3.6 (90% CI 1.7 – 7.5).

Uit deze studies blijkt dat *FLG* mutaties met name een verhoogd risico op contacteczeem lijken te vormen als er óók AD aanwezig is. Wellicht is er een extra stimulus nodig om het risico op zowel AD als contacteczeem te verhogen bij degenen die drager zijn van een *FLG* mutatie. Het zou misschien ook zo kunnen zijn, dat sommige mensen met *FLG* mutaties hun tekort aan filaggrine in de huid op één of andere manier kunnen compenseren, zodat hun gevoeligheid voor het ontwikkelen van AD en contacteczeem niet verhoogd wordt. Over mogelijke biologische mechanismen hiervoor is echter nog niets bekend.

Testen op *FLG* mutaties als indicatie voor gevoeligheid voor contacteczeem?

Inzicht in genetische risicofactoren zou gebruikt kunnen worden voor een betere identificatie van gevoelige werknemers in hoogrisico beroepen. Het gebruik van genetische informatie om te 'screenen' op verhoogde gevoeligheid roept echter ook ethische en maatschappelijke vragen op. In **Hoofdstuk 4** wordt daar aandacht aan besteed. Hiervoor is door middel van interviews, focusgroepen en vragenlijsten onderzoek gedaan naar de mening van leerling-verpleegkundigen – als toekomstige belanghebbenden – over hun bereidheid tot deelname aan een genetische test op gevoeligheid voor handeczeem. De voor- en nadelen die zij noemden zijn vergeleken met wat er in internationale richtlijnen wordt geadviseerd over genetisch screenen op gevoeligheid voor beroepsziekten. Meer dan de helft (69%) van de ondervraagde studenten antwoordde dat zij gebruik zouden willen maken van een genetische test op gevoeligheid voor handeczeem, wanneer die hen aangeboden zou worden. De belangrijkste argumenten vóór het gebruiken van zo'n test waren nieuwsgierigheid naar de eigen gevoeligheid en de verwachting preventieve maatregelen te kunnen nemen op basis van de testresultaten. Argumenten tegen het testen waren voorziene problemen met het interpre-

teren van de testresultaten (met name van de hoogte van een risico), twijfels over het praktische nut van de testresultaten ('ik zou er toch niets mee doen') en de mening dat handeczeem als ziekte niet ernstig genoeg is om genetisch op te testen. De meeste deelnemers gaven aan zich geen zorgen te maken over privacy en vertrouwelijkheid van de testresultaten. De meeste argumenten die door de leerling-verpleegkundigen werden genoemd, worden ook behandeld in de bestudeerde richtlijnen. Twee belangrijke punten ontbreken echter: het belang van goede risicocommunicatie, met aandacht voor het interpreteren van risico's, en de behoefte aan praktische adviezen ter ondersteuning van de testresultaten.

In de algemene discussie (**Hoofdstuk 5**) wordt verder ingegaan op de vraag of het testen op *FLG* mutaties van nut zou kunnen zijn voor de preventie van contacteczeem. Dit is afhankelijk van de context waarin de test gebruikt zou worden. Mogelijke gebruiksscenario's omvatten het gebruik van de test voor verbeterde diagnose en gerichte behandeling van bestaand contacteczeem, het testen als onderdeel van de (medische) keuring van nieuwe werknemers in risicoberoepen, en het gebruik van de test als onderdeel van een opleidings- of beroepskeuzeadvies.

Conclusies en aanbevelingen

De resultaten van dit proefschrift hebben geleid tot de volgende conclusies en aanbevelingen:

1. Leerling-verpleegkundigen lopen nog steeds een aanzienlijk risico om handeczeem te ontwikkelen tijdens hun stages. Meer voorlichting is nodig ter preventie van handeczeem, met name over de effecten van verschillende nat werk handelingen op de huid, verzorging van de huid, en het tijdig reageren op klachten van handeczeem. Hiervoor zullen voorlichtingsprogramma's ontwikkeld moeten worden, en de effectiviteit van deze programma's zal moeten worden geëvalueerd.
2. Gecorrigeerd voor het effect van AD verhoogden *FLG* mutaties het risico op contacteczeem in de patiëntcontrole studie (OR 1.6), maar hadden geen duidelijk effect op het risico voor handeczeem in de cohortstudie onder leerling-verpleegkundigen. Personen met beide risicofactoren hadden in beide studies het hoogste risico om contacteczeem te krijgen.
3. Het testen op *FLG* mutaties als aanvulling op de anamnese van AD om gevoeligheid voor contacteczeem te bepalen bij werknemers in risicoberoepen in het algemeen, wordt niet aanbevolen. Echter, bij personen met AD kan *FLG* genotypering bijdragen aan een meer gerichte diagnose, therapie (indien OCD ontstaat), en preventie van contacteczeem. Gezien het hoge risico op contacteczeem voor personen met *FLG* mutaties in combinatie met AD, valt het te overwegen om het werken in een risicoberoep af te raden voor deze groep.
4. In bestaande richtlijnen voor genetisch testen op gevoeligheid voor beroepsziekten ontbreekt risicocommunicatie en de aanbeveling om praktische

adviezen op te nemen in de rapportage van test-resultaten. Dit zijn belangrijke punten, die zouden moeten worden toegevoegd aan dit soort richtlijnen. In de voorbereiding van de implementatie van een test op gevoeligheid voor een bepaalde (beroeps) ziekte kan de invulling van deze punten worden uitgewerkt door focusgroepen of interviews te houden met de betrokkenen.

De digitale versie van het proefschrift is te vinden op:
<http://dare.uva.nl/record/471838>