



Astma en beroep

Trefwoorden

- beroepsastma
- beroepsgebonden RADS
- provocatie
- piekstroom

Samenvatting

Beroepsastma is in de geïndustrialiseerde landen de meest voorkomende vorm van beroepsmatige longziekte. Het is belangrijk om de diagnose van beroepsastma te stellen. Dit is niet altijd eenvoudig: vaak is het een ware speurtocht naar het oorzakelijke agens. Bovendien is beroepsastma niet steeds immunologisch geïnduceerd. De ziekte kan oorzakelijk behandeld worden door het verwijderen van de oorzakelijke stof of desnoods van de patiënt zelf uit het werkmilieu. Aangezien deze laatste maatregel zware sociale gevolgen met zich mee kan brengen, is het belangrijk dat de arts vrij zeker is van zijn diagnose.

(Ned Tijdschr Allergie 2001;3:110-116)

Auteurs

E.Y. Kempeneers
B. Nemery

Inleiding

Beroepsastma is in de geïndustrialiseerde landen de meest voorkomende vorm van beroepsmatige longziekte.¹ Het werkelijke aantal gevallen van beroepsastma ligt vermoedelijk veel hoger dan het geïdentificeerde aantal. Recente studies geven aan dat 5% van alle gevallen van astma veroorzaakt zijn door blootstelling aan stoffen op het werk. De onderschatting heeft een aantal oorzaken:

- groot aantal potentiële veroorzakende factoren in vele verschillende industriële omgevingen
- variabiliteit van symptomen en patronen van laat-optredende astmatische reacties
- ontbreken van specifieke diagnostische procedures
- onvoorspelbaarheid van start en persistentie van symptomen.

Definitie van beroepsastma

Beroepsastma is een aandoening, die wordt gekenmerkt door variabele airflowlimitatie en/of bronchiale hyperreactiviteit ten gevolge van blootstelling aan een agens of agentia uit het werkmilieu.

Er worden twee types van beroepsastma onderscheiden op basis van de latentie waarmee deze optreedt na blootstelling aan het agens.²

Beroepsastma in de strikte zin (met latentie)

Dit is de klassieke vorm van beroepsastma, die ontstaat door immunologische sensibilisatie tegen een beroepsmatig agens (zie verder).

Andere vormen van beroepsastma

Dit omvat de vormen van astma die ontstaan door herhaalde blootstelling aan irritantia ('irritant-induced asthma') of door een acute inhalatie van een irriterende stof (het 'reactive airways dysfunction syndrome' of RADS, zie verder).

Beroepsgebonden astma ('Work-aggravated asthma')

Wanneer reeds bestaande astma wordt verergerd door blootstelling aan specifieke prikkels tijdens het werk, spreekt men van beroepsgebonden astma. Dit sluit echter niet de mogelijkheid uit dat een astmapatiënt ook nog een beroepsastma ontwikkelt.

Oorzaken

Een steeds groeiende lijst van organische en anorganische stoffen zijn beschreven als oorzakelijke factoren voor beroepsastma.³ Men kan nog steeds niet alle sensibiliserende stoffen vooraf identificeren. Dit leidt

soms tot mini-epidemieën in een bedrijf bij introductie van een nieuw product.

De meest voorkomende oorzakelijke agentia, onderverdeeld in producten met hoog en met laag moleculair gewicht, worden hieronder beschreven.

Producten met een hoog moleculair gewicht

Deze stoffen, vooral eiwitten of polysacchariden (zie Tabel 1), kunnen een klassieke humorale IgE antistof respons uitlokken.

Sensibilisatie voor *dierlijke antigenen* komt niet enkel in de veeteelt of de agro-industrie voor. Ook in de voedingsindustrie kan er direct of indirect contact voorkomen met deze stoffen. Laboratorium- en dierverzorgend personeel kunnen reageren op de eiwitten die door deze dieren worden uitgescheiden in de urine.

Plantaardige producten kunnen aanleiding geven tot beroepsastma, zowel bij de productie (in de land- en tuinbouwsector) als bij de verwerking en het gebruik ervan. Eén van de meest prevalentie vormen van beroepsastma is bakkersastma. Dit kan echter ook worden geïnduceerd door allergie voor mijten of voor toegevoegde enzymen, zoals alfa-amylase. Latex is ook een belangrijk allergeen, door de aëroge verspreiding van eiwitten via het handschoenenpoeder. Mensen met een latexallergie lopen bovendien het risico op een anafylactische shock bij medische procedures waarbij gebruik wordt gemaakt van latexhoudende producten.

Microbiële producten vormen een derde groep van mogelijke allergenen. Enzymen worden meer en meer gebruikt in de voedingsindustrie, als toevoeging aan detergents en geneesmiddelen en in de biotechnologie. Schimmels kunnen luchtbevochtigers of koeloliën bevolken en zodoende een beroepsastma veroorzaken.

Producten met een laag moleculair gewicht

Het product met laag moleculair gewicht (< 1000 Dalton) wordt waarschijnlijk als een hapteen geconjugeerd met lichaamseiwitten (zie Tabel 2, op pagina 112). Op deze manier kan het als allergeen fungeren, hoewel niet noodzakelijk via IgE-gemedieerde mechanismen.

Natuurlijke producten vormen een eerste groep van allergenen. Plicaatzuur, afkomstig van de Canadese rode ceder, kan beroepsastma opwekken. Colofonium (afkomstig van de den) is eveneens een mogelijk allergeen.

Metaalverbindingen kunnen fungeren als allergenen

bij arbeiders in de metaalnijverheid. De complexe platinazouten zijn de bekendste, maar ook nikkel, chroom en cobalt zijn mogelijke verwekkers van beroepsastma.

Reactieve chemicaliën zijn vooral in de chemische industrie mogelijke veroorzakers van beroepsastma. De di-isocyanaten, waaronder vooral toluen-, methyleendifeny- en hexamethyleen-di-isocyanaat, zijn de meest voorkomende veroorzakers. Zij dienen als grondstof voor de productie van polyurethanen (welke gebruikt worden als schuimrubber, plastics, synthetische harsen, kleefstoffen, verfproducten en vernissen).⁴

Zuuranhydriden, gebruikt als verharders voor epoxyharsen, amines en polyamines, gebruikt voor de productie van kunststoffen, kunnen eveneens astma opwekken. Kleurstoffen en aanverwante stoffen zijn in de plastic- of textielindustrie nogal eens de oorzaak. Persulfaten dwingen haarkapsters soms tot een verandering van beroep. Formaldehyde geeft zelden aanleiding tot immunologisch geïnduceerd astma, in tegenstelling tot glutaaraldehyde (wat o.a. ge-

Dierlijke producten
<ul style="list-style-type: none">• Zoogdieren (o.a. proefdieren)• Vogels (en eieren)• Artropoden (insecten, mijten, schaaldieren)
Plantaardige producten
<ul style="list-style-type: none">• Graan en bloem• Bonen (ricinus, soja, koffie)• Stuifmeel• Thee, tabak• Kruiden• Gommen• Latex• Enzymen
Microbiële producten
<ul style="list-style-type: none">• Schimmelsporen• Enzymen

Tabel 1. Producten met een hoog moleculair gewicht.

Tabel 2. Producten met een laag moleculair gewicht.

Natuurlijke producten
<ul style="list-style-type: none"> • Diverse houtsoorten • Colofonium
Metaalverbindingen
<ul style="list-style-type: none"> • Complexe zouten van platina • Ni, Cr, Co
Reactieve chemicaliën
<ul style="list-style-type: none"> • Di-isocyanaten (TDI, MDI, HDI)* • Zuuranhydriden (ftaalzuuranhydride, trimellietzuuranhydride) • Kleurstoffen en aanverwante stoffen • Persulfaten • Amines en polyamines • Formaldehyde, glutaaraldehyde
Farmaceutische producten
<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotica en hun precursoren • Ontsmettingsmiddelen (o.a. chloramine-T)

* TDI: Tolueen-Di-Isocyaan

MDI: Methyleendifenyl-Di-Isocyaan

HDI: Hexamethyleen-Di-Isocyaan

bruikt wordt voor het ontsmetten van endoscopie-apparaten).

Farmaceutische producten, zoals antibiotica of hun precursoren en ontsmettingsmiddelen, zoals chloramine-T, kunnen in de farmaceutische industrie, in de gezondheidssector en zelfs in de voedingsindustrie (door hun aanwezigheid in diervoeder) aanleiding geven tot beroepsastma.

Diagnose⁵

Anamnese

- **Symptomatologie:** gelijk aan bronchiaal astma ongeacht de oorzaak. Beroepsastma wordt geken-

merkt door het optreden van reversibele luchtwegobstructies. Meestal komt dit tot uitdrukking in episodes van kortademigheid met 'wheezing'. Soms bestaan de klachten vooral uit hardnekkige hoestaanvallen, overvloedige slijmproductie, borstbeking of herhaalde verkoudheden met bronchitis e.d.

- **Omstandigheden van aanvang van de ziekte:** bij beroepsastma in de klassieke vorm (dus tengevolge van verworven overgevoeligheid voor ingeademde producten) is er bij blootstelling aan het beroepsmatig allergeen een symptoomvrije periode van enkele weken tot jaren. Wanneer de sensibilisatie eenmaal is opgetreden, worden de astmatische reacties uitgelokt na direct of indirect contact met zelfs vrij lage hoeveelheden van de stof.
- **Verband in de tijd tussen blootstelling en symptomen:** tijdens afwezigheid van de werkplaats zullen de klachten gestaag afnemen en weer verergeren bij werkhervatting. Bij zwaardere vormen van beroepsastma is een weekend niet voldoende om een verbetering van de ademhalingsstoestand te bewerkstelligen; hier moet men navraag doen naar eventuele verbetering tijdens vakantieperiodes. Let wel: vaak zijn astmatische reacties uitgesteld, waardoor de ademlast pas 's avonds of 's nachts optreedt.
- **Aspecifieke bronchiale hyperreactiviteit:** patiënten met beroepsastma kunnen ook respiratoire last krijgen bij blootstelling aan sigarettenrook, sterke geuren, bij temperatuurschommelingen en bij mistig weer. Dit wordt veroorzaakt door een inflammatoire reactie tengevolge van de inwerking van het allergeen op de bronchiale mucosa.

Aspecifieke provocatietest

De aspecifieke bronchiale hyperreactiviteit is de neiging van de luchtwegen om in sterkere mate dan bij gezonde mensen te vernauwen tengevolge van blootstelling aan (relatief kleine concentraties van) aspecifieke stimuli. Deze kan geobjectiveerd worden door een longfunctietest met histamine-provocatie. Doorgaans wordt PC20 als parameter gebruikt (de concentratie van histamine waarbij de FEV₁ met 20% daalt). Bij voorkeur wordt deze test zowel na een periode van werkstaking als na een periode van werkhervatting uitgevoerd.

Immunologische tests

Voor veel beroepsallergenen bestaan er nog geen specifieke huidtests of *in vitro* tests (RAST). De tests die wel voorhanden zijn, dragen dikwijls niet veel bij, zeker niet voor producten met een laag

Maandag .1./1./2001.		Gewerkt van ..09..u – tot ..17..u				
Uur	PEF Meting 1	PEF Meting 2	PEF Meting 3	Bezigheden	Symptomen / Medicatie	
08.15	460	470	440	Thuis	Slecht geslapen, pufje Ventolin®	
12.30	530	520	520	Band controle	Goed	
17.00	410	380	400	Band inpak	Vermoeid, extra pufje Ventolin®	
21.20	390	320	380	Thuis	Hoesten	

Figuur 1. Voorbeeld van een ingevuld piekstroomblad, met 3 PEF-metingen (piekstroom in liters/minuut).

moleculair gewicht. Positieve uitslagen wijzen overigens niet noodzakelijk op causaliteit en negatieve uitslagen sluiten sensibilisatie niet uit.

PEF (Peak Expiratory Flow ofwel Piekstroom)

De relatie tussen werkgebonden blootstelling en ademhalingsobstructie en/of bronchiale hyperreactiviteit kan het eenvoudigst worden geobjectiveerd door de patiënt zelf gedurende minimaal 4 weken viermaal daags zijn/haar piekstroom (PEF) te laten meten, met vermelding van bezigheden, symptomen en ingenomen medicatie (zie *Figuur 1*).^{6,7} Dit wordt uitgezet in een grafiek. Idealiter kan een werkperiode vergeleken worden met een periode van werkonderbreking.

Specifieke provocatietest

De specifieke provocatietest is de beste methode om beroepsastma door blootstelling aan een allergene stof te objectiveren.⁷ Deze test wordt eventueel uitgevoerd onder streng toezicht van de bedrijfsarts op het werk, maar liefst in een gespecialiseerd ziekenhuis met getraind personeel.

De test mag niet uitgevoerd worden wanneer de patiënt een instabiel astma heeft, wanneer de FEV₁ lager is dan 65% van de voorspelde waarde of wanneer FEV₁-fluctuaties groter zijn dan 10% op één controle-dag.

De patiënt wordt gevraagd om kleine, maar toeneemende, doses van de occupationele stof in de vorm van partikels, gassen of aerosols in te ademen. Tussen 2 exposities in en op geijkte tijdstippen na de laatste blootstelling wordt de longfunctie van de patiënt gecontroleerd. De test duurt 2 tot 5 dagen. Deze is positief wanneer de FEV₁ met meer dan 20% daalt in vergelijking met de controlewaarde.

Voor en na de blootstelling wordt eveneens een histamine-provocatietest uitgevoerd. Een significante

daling van de PC20 kan eveneens als positief beschouwd worden.

Differentiële diagnose

De klassieke vorm van beroepsastma is astma die zich bij een patiënt ontwikkelt door sensibilisatie voor een chemische substantie op het werk, na een bepaalde latentietijd. Hiernaast bestaan er andere obstructieve aandoeningen van de luchtwegen die een verband hebben met het werk.

RADS

Reactive Airways Dysfunction Syndrome, of RADS, is een vorm van 'irritant-induced asthma'.⁸ Deze vorm van astma heeft de volgende kenmerken:

- negatieve voorgeschiedenis voor respiratoire aandoeningen (alhoewel sommige gevallen van exacerbatie van astma na een inhalatie-ongeval toch als RADS kunnen worden beschouwd)
- aanvang symptomatologie na een éénmalige blootstelling (meestal accidenteel)
- blootstelling aan een irriterende stof in gas- of aerosol-vorm in hoge concentratie (bijvoorbeeld chloordampen, brandrook)
- symptomen treden binnen 24 uur na blootstelling op en houden gedurende minimaal 3 maanden aan
- astmatisch klachtenpatroon met hoesten en kortademigheid met 'wheezing'
- soms is een obstructief beeld bij longfunctietests waarneembaar
- aspecifieke bronchiale hyperreactiviteit
- andere longziekten zijn uitgesloten.

Byssinose

Luchtwegobstructie welke door katoen- en haarccontaminanten wordt veroorzaakt, de zogenaamde

Tabel 3. Algoritme voor beroepsastma.

Initieel vermoeden	Preliminare evaluatie	Bevestigende evaluatie	Management
Alle patiënten met astma	Astma bevestigen met onderzoek	Immunologische tests	Behandeling patiënt
Patiënten die uit eigen beweging astmatische klachten rapporteren	Blootstelling op werk evalueren	PEF monitoring	Aanpassing werkomgeving
Risicopatiënten	Voorlopige classificatie; is er sprake van: <ul style="list-style-type: none"> • beroepsastma in strikte zin • andere vormen van beroepsastma • beroepsgebonden astma? 	Specifieke provocatietest	Aangifte bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (Nederland) / Fonds voor Beroepsziekten (België)

byssinose, heeft veel kenmerken van het klassieke beroepsastma.⁹ De pathogenese ervan is echter verschillend. Waarschijnlijk wordt byssinose veroorzaakt door endotoxinen van bacteriën. De astmatische klachten ('asthma-like syndrome') bij werknemers uit de intensieve varkensteelt heeft hier mogelijk enige verwantschap mee.

Beroepsgebonden astma

Een patiënt bij wie reeds bestaand astma wordt verergerd door aspecifieke irritantia op het werk, lijdt aan beroepsgebonden astma ('work-aggravated asthma'). Hier is, in principe, geen sprake van een latentieperiode. In de praktijk is er echter vaak wel een zekere latentie.

Metaaldampkoorts, polymeerdampkoorts, 'Organic Dust Toxic Syndrome'

Deze griepachtige reacties kunnen gepaard gaan met reversibele ventilatoire stoornissen.^{10,11} Deze berusten echter op een niet-specifiek, toxisch-inflammatoir effect.

Extrinsieke allergische alveolitis

In differentiële diagnose dient ook rekening gehouden te worden met extrinsieke allergische alveolitis (EAA) en het feit dat EAA soms gepaard kan gaan met wisselende bronchiale obstructie.¹² Anderzijds kunnen systemische reacties bij beroepsastma soms ook

optreden door chemische stoffen en kunnen sommige producten, zoals kobalt of di-isocyanaten, naast astma, ook alveolaire of interstitiële longpathologie met radiologische parenchymverdichtingen veroorzaken.

Behandeling en prognose

Beroepsastma kan leiden tot ernstige, irreversibele obstructieve afname van de longfunctie en zelfs tot overlijden indien het onbehandeld blijft. De enige effectieve behandeling is de vroegtijdige en totale stopzetting van contact met de sensibiliserende stof. De beste oplossing is de vervanging van het agens door een ander, onschadelijk product. Dit is echter niet steeds mogelijk, waardoor het soms nodig blijkt de patiënt zelf te verwijderen uit het schadelijke werkmilieu.

Individuele beschermingsmaatregelen (zoals een beschermingsmasker) of verbetering van de werkomstandigheden (door bijvoorbeeld het plaatsen van afzuiginstallaties) zijn meestal ontoereikend om de reeds gesensibiliseerde arbeider te beschermen. Het zijn echter wel zinvolle maatregelen om te voorkomen dat anderen hetzelfde lot ondergaan.

Medicatie is slechts een bijkomend hulpmiddel. Zolang de oorzaak niet aangepakt wordt, zal de gezondheidstoestand van de patiënt verder achteruitgaan. Bij zelfstandigen bijvoorbeeld is het echter niet steeds mogelijk de beroepsactiviteit stop te zet-

ALGORITME (zie ook Tabel 3, op pagina 114)**Initieel vermoeden**

Er zijn drie groepen patiënten bij wie evaluatie van beroepsastma zinvol is, namelijk bij:

- Routine-onderzoek van alle patiënten met astma, zelfs van diegenen bij wie geen verdenking bestaat op arbeidsgerelateerde factoren.
- Uit eigen beweging aangemelde patiënten (of doorverwezen patiënten) met de vraag om onderzoek naar mogelijke arbeidsgerelateerde, oorzakelijke factoren.
- Routine-screening van risico-arbeiders.

Preliminare evaluatie

In een tweede fase gaat men objectiveren of het gaat om astma. Dit doet men op basis van:

- Symptomen
- Longfunctie: Obstructieve luchtwegstoornis en/of
- Bronchiale hyperreactiviteit

Op basis hiervan gaat men de astma onderverdelen in één van de volgende categorieën:

- Beroepsastma in strikte zin
- Andere vormen van beroepsastma
- Beroepsgebonden astma

Bevestigende evaluatie

In een derde fase tracht men de vermoede diagnose te objectiveren teneinde de oorzaak te vinden, met behulp van gespecialiseerde onderzoeken, zoals:

- Immunologische tests (Huidtests, RAST)
- PEF-monitoring
- Specifieke provocatietest

Management

Is de diagnose van beroepsastma eenmaal gesteld, dan dienen er verschillende maatregelen genomen te worden:

- Patiënt zelf: medicatie om de astmatische klachten terug te dringen en gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen.
- Arbeidsgerelateerd: verwijdering van de schadelijke stof uit het werkmilieu, of indien dit niet mogelijk is, verwijdering van de patiënt uit het schadelijke milieu.
- Aangifte bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (óf: Fonds voor Beroepsziekten, België): van belang voor zowel de patiënt zelf als vanuit maatschappelijk oogpunt (identificatie van het occupationeel agens als risicofactor voor het ontwikkelen van beroepsastma).

ten. Deze mensen kunnen dan toch geholpen worden met een onderhoudsbehandeling van bronchodilatoren en inhalatiecorticosteroiden.

De prognose van beroepsastma, zelfs na verwijdering van de werknemer uit het schadelijk milieu, is niet altijd rooskleurig. Een aanzienlijk percentage van de patiënten blijft nog jarenlang of voorgoed een specifieke bronchiale hyperreactiviteit behouden. Dit aantal neemt toe bij oplopende duur van blootstelling aan het sensibiliserende agens op het werk.

Het is dus geboden om bij lijders aan beroepsastma zo vroeg mogelijk tot actie over te gaan.

In Nederland zijn arbodiensten, sinds 1 november 1999, volgens de Arbwet verplicht om beroepsziekten te melden aan het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB). Naast deze wettelijke verplichting is er een vrijwillig landelijk meldingssysteem waar gespecialiseerde allergologen en longartsen beroepsastma kunnen aanmelden. Het NCvB heeft registratierichtlijnen ontwikkeld die

moeten zorgen voor een eenduidige systematiek. Deze richtlijnen zijn beschikbaar via de website van het NCvB (<http://www.beroepsziekten.nl/>).

In België is het mogelijk voor werknemers om een schadevergoeding aan te vragen voor een beroepsastma. Hiervoor doet een arts (huisarts, bedrijfsarts of pulmonoloog) een aangifte bij het Fonds voor Beroepsziekten, met vermelding van de onderzoeksresultaten en het vermoedelijke oorzakelijke agens.

Conclusie

Beroepsastma is een belangrijk gegeven in de praktijk van de huisarts, allergoloog of pulmonoloog. Het krijgt echter vaak nog onvoldoende aandacht. Aangifte bij het NCvB (in Nederland) óf Fonds voor Beroepsziekten (in België) is van belang, zowel voor de patiënt zelf als vanuit maatschappelijk oogpunt: hierdoor kan identificatie plaatsvinden van het occupationeel agens als risicofactor voor het ontwikkelen van beroepsastma.

Een vroegtijdig gestelde diagnose kan veel uitmaken voor de gezondheid van de patiënt. Stopzetten van blootstelling aan de sensibiliserende stof kan leiden tot een volledig herstel.

Referenties

- Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo J-L, et al. Asthma in the workplace. New York: Marcel Dekker, 1999;1-655.
- Nemery B. Beroepsastma. Longziekten, 1999;II:1183-92.
- Chan-Yeung M, Malo J-L. Aetiological agents in occupational asthma. Eur Respir J, 1994;7:346-71.
- Vandenplas O, Malo J-L, Saetta M, et al. Occupational asthma and extrinsic allergic alveolitis due to isocyanates: current status and perspectives. Br J Ind Med 1993;50:213-28.
- Chan-Yeung M. Assessment of asthma in the workplace. Chest, 1995;108:1084-117.
- Nemery B. Beroepsziekten. In: Demedts M, Decramer M (eds.). Longfunctieonderzoek. Leuven/Apeldoorn, Garant, 1998;339-50.
- Sterk PJ, Joos G, Nemery B, Demedts M. Provocatie-tests. In: Demedts M, Decramer M (eds.). Longfunctieonderzoek. Leuven/Apeldoorn, Garant, 1998;195-214.
- Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): persistent asthma syndrome after high level irritant exposure. Chest 1985;88:376-84.
- Niven RMcL, Pickering CAC. Byssinosis: a review. Thorax, 1996;51:632-7.
- Gordon T, Fine JM. Metal fume fever. State of the Art. Rev Occup Med, 1993;8:505-17.
- Malmberg P, Rask-Andersen A. Organic dust toxic syndrome. Sem Respir Med, 1993;14:38-48.
- Demedts M, Cox A. Extrinsic allergische alveolitis. In: Demedts M, Decramer M (eds.). Longfunctieonderzoek. Leuven/Apeldoorn, Garant, 1998;1192-9.

Correspondentie-adres auteurs:

Dr. E.Y. Kempeneers, arts
Prof.Dr. B. Nemery, hoogleraar in de toxicologie
en de beroepspathologie

Laboratorium voor Pneumologie
 Katholieke Universiteit Leuven
 Herestraat 49
 3000 Leuven
 België
 E-mail: ben.nemery@med.kuleuven.ac.be