



Achtergronddocument

Bij registratierichtlijnen G001 werkgerelateerd astma

R680 Beroepsastma – allergisch

R681 Beroepsastma – irriterend

R682 Beroepsastma - Mechanisme kan zowel allergisch als irriterend zijn

R683 Beroepsastma – RADS (Reactive airways dysfunction syndrome)

R679 Astma (door werk verergerd)



**Nederlands Centrum
voor Beroepsziekten**

Achtergronddocument

Bij registratierichtlijnen G001 werkgerelateerd astma

Versie 18-05-2016

Contents

I	INLEIDING.....	3
1.1	DEFINITIE EN INDELING	3
1.2	PATHOGENESE.....	4
	ALLERGISCH BEROEPSASTMA.....	5
	IRRITATIEF BEROEPSASTMA.....	5
	DOOR HET WERK VERERGEREND ASTMA	5
1.3	EPIDEMIOLOGIE	6
II	DIAGNOSTIEK ASTMA	8
III	OORZAKELIJKE BLOOTSTELLING, RISICOBEROEPEN, RISICOBANCHES	9
3.1	OORZAKELIJKE BLOOTSTELLING	9
3.2	RISICOBEROEPEN EN RISICOBANCHES	11
IV	WERKGERELATEERDE DIAGNOSTIEK	11
4.1	ANAMNESE.....	12
4.2	PIEKSTROOMMETINGEN OP DE WERKPLEK.....	12
4.3	ALLERGOLOGISCH ONDERZOEK	13
4.4	SPECIFIEKE INHALATIEPROVOCATIE-TESTEN	14
4.5	NIET INVASIEVE TESTEN GERICHT OP HET VASTSTELLEN VAN ONTSTEKING IN DE LUCHTWEGEN	15
4.6	STROOMDIAGRAM DIAGNOSTIEK WERK GERELATEERD ASTMA	16
V	PREDISPONERENDE FACTOREN	17
	ATOPIE	17
	ROKEN	17
	GENETISCHE FACTOREN.....	18
	LITERATUUR.....	18
	BIJLAGE 1: OVERZICHT VAN INHALATIE BEROEPSALLERGENEN	22
	BIJLAGE 2 OVERZICHT VAN AGENTIA EN WERKSITUATIES DIE IN VERBAND ZIJN GEBRACHT MET HET OPTREDEN VAN IRRITATIEF BEROEPSASTMA	26
	BIJLAGE 3 ARBEIDSANAMNESE	27
	BIJLAGE 4 PIEKSTROOMMETINGEN	29
	BIJLAGE 5: METHODOLOGISCHE KWALITEIT VAN STUDIES EN NIVEAU VAN BEWIJSKRACHT VAN DE CONCLUSIES.....	30

I Inleiding

1.1 Definitie en indeling

Astma is een chronische ontsteking van de luchtwegen waarbij meerdere cellen en cellen een rol spelen. De chronische ontsteking gaat gepaard met toegenomen gevoeligheid van de luchtwegen voor specifieke prikkels (bronchiale hyperreactiviteit: BHR) waardoor recidiverende klachten van piepen, benauwdheid, druk op de borst en hoesten ontstaan. Een wisselende vernauwing van de luchtwegen is een kenmerk van astma en een uiting van deze BHR. (1)

Werkgerelateerd astma (WRA) omvat astma die door het werk is ontstaan (beroepsastma) en reeds bestaand astma die door het werk is verergerd (work-aggravated astma: WAA of work-exacerbated astma: WEA). (2) Bij beroepsastma werkt de blootstelling op de werkplek als veroorzaker (inducer) van astma. Bij door het werk verergerend astma is het de specifieke blootstelling op de werkplek, zoals temperatuurswisseling, koude lucht, lichamelijke inspanning, lage concentraties luchtwegprikkelende stoffen, standaard allergenen waarvoor men al gesensibiliseerd is, die latent aanwezig of reeds bestaand stabiel en klinisch nauwelijks manifest astma doet verergeren. Deze specifieke prikkels worden dan gezien als een uitlokkende factor (inciter) van astma. (3)

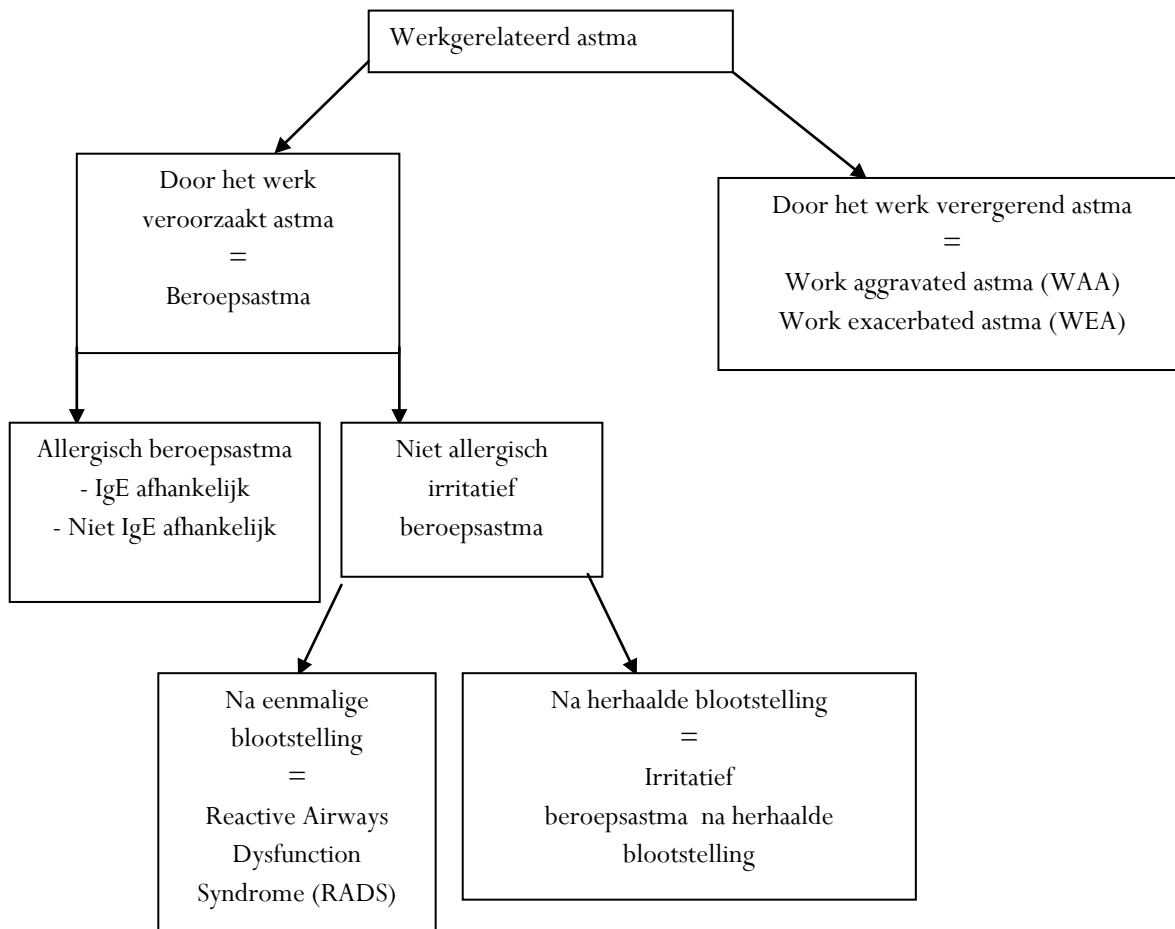
Door het werk verergerend astma is daarmee bij hanteren van de strikte definitie geen beroepsziekte, maar wordt in dit achtergronddocument wel besproken en ook opgenomen in de registratierichtlijn. In haar klinische presentatie, anamnese en diverse vormen van uitlokkende blootstelling is het onderscheid met beroepsastma niet altijd gemakkelijk te maken. Verder zijn er ook duidelijke overeenkomsten tussen beroepsastma en door het werk verergerend astma in de op het werk gerichte maatregelen, die men moet nemen in het kader van preventie en re-integratie.

Beroepsastma kan het gevolg zijn van een allergische reactie na sensibilisatie voor een stof in de werkomgeving (allergisch beroepsastma), maar ook ontstaan na eenmalige of herhaalde blootstelling aan luchtwegprikkelende stoffen op de werkplek (irritatief beroepsastma). In de Angelsaksische literatuur hanteert men hiervoor de term irritant induced astma (IIA). (2, 4)

Bij irritatief beroepsastma dat optreedt na eenmalige hoge blootstelling spreekt men van Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS)

De voorheen gebruikte indeling in beroepsastma met een latente periode waartoe men het allergisch beroepsastma rekende en beroepsastma zonder een latente periode die ontstaat in directe aansluiting op accidentele hoge blootstelling staat ter discussie nu er aanwijzingen zijn dat er ook een latente periode vooraf kan gaan aan het manifest worden van irritatief astma door herhaalde blootstelling.(5) De huidige indeling is in figuur 1 schematisch weergegeven.

Figuur 1. Indeling werk gerelateerd astma



1.2 Pathogenese

Bij de ontwikkeling van astma spelen een groot aantal mediators een rol. Sommige zijn verantwoordelijk voor het ontstaan van de ontstekingsreactie, andere hebben vooral een bronchoconstrictoire werking. In het verlengde van de ontsteking treden structurele veranderingen in de luchtwegen op (remodelling). Het gladde spierweefsel verdikt, er treedt proliferatie van bloedvaten op, de slijmsecretie neemt toe door proliferatie van het aantal slijmbekercellen en de submucoze klieren en subepitheeliaal treedt fibrosevorming op door collageenafzetting. De luchtwegvernauwing is vooral verantwoordelijk voor de symptomen en fysiologische veranderingen bij astma. De luchtwegvernauwing is het gevolg van reflectoire bronchoconstrictie door diverse bronchoconstrictoren, oedeem in de luchtwegen in het kader van de ontstekingsreactie, verdikking van de luchtwegen door de remodeling en de toegenomen slijmvorming. De bronchiale hyperreactiviteit die leidt tot luchtwegvernauwing op prikkels die normaal geen reactie veroorzaken is geassocieerd met zowel de ontstekingsreactie als de structurele veranderingen.(1)

Allergisch beroepsastma

Bij *allergisch beroepsastma* wordt de ontsteking van de luchtwegen aangedreven door de allergische reactie, die er voor zorgt dat diverse mediators voor ontsteking en bronchoconstrictie vrijkomen. In de luchtwegen treedt een infiltratie van ontstekingscellen, in het bijzonder eosinophile granulocyten, op met verder activatie van lymfocyten en in een meer chronisch stadium verdikking van het subepitheliale collageen.(6) Het gaat meestal om een IgE gemedieerde immuunrespons (type I immuunreactie), maar van sommige stoffen met sensibiliserende werking is de immuunrespons nog niet volledig opgehelderd. Men gaat er vanuit dat ook cellulaire immuunreacties een rol spelen. (6) Allergenen met een hoog molecuul gewicht (HMG allergenen) zoals aanwezig in plantaardige, dierlijke en microbiële eiwitten wekken specifieke IgE antilichamen op en bij sommige laag moleculaire sensibiliserende stoffen (LMG allergenen) zoals platinazouten en zure anhydriden is dit ook aangetoond. Echter bij diverse andere LMG allergenen blijkt dit niet of in mindere mate het geval te zijn. Zo blijkt er slechts bij een minderheid van de patiënten met vastgesteld isocyanatastma specifiek IgE gericht tegen isocyanaten aangetoond te kunnen worden.(6)

Bij de diagnostiek van allergisch beroepsastma speelt het aantonen van de aanwezigheid van specifieke antilichamen of specifieke cellulaire immuunrespons, met behulp van huidtesten en/of serologisch onderzoek, een belangrijke rol.

Inhalatie van allergenen is de belangrijkste expositieroute voor het ontwikkelen van sensibilisatie, maar er zijn ook aanwijzingen, vooral vanuit dierexperimenteel onderzoek met ondermeer isocyanaten, dat dit ook via huidcontact kan. Nadien uitgevoerde inhalatie met isocyanaten blijkt dan een astmatische reactie te kunnen induceren met kenmerkende allergische ontstekingsverschijnselen.(6)

Irritatief beroepsastma

Bij *irritatief beroepsastma* is het naar alle waarschijnlijkheid de directe beschadiging van het luchtwegepitheel door de luchtwegprikkelende stoffen, die leidt tot een ontstekingsreactie. Door deze beschadiging kunnen gemakkelijker receptoren worden geprikkeld die via een axon reflex een neurogene ontstekingsreactie uitlokken. (6i, 7). Er zijn echter nog veel onbeantwoorde vragen over de pathogenetische mechanismen bij in het bijzonder irritatief astma na herhaalde relatief lagere blootstelling aan luchtwegprikkelende stoffen.

Door het werk verergerend astma

Bij *door het werk verergerend astma* is het de blootstelling aan diverse aspecifieke prikkels die reflexmatig luchtwegvernauwing veroorzaakt zonder dat er hierbij een ontstekingsreactie of verandering in de mate van bronchiale hyperreactiviteit optreedt zoals die zich wel voordoet bij het allergisch beroepsastma en irritatief beroepsastma.(3)

Waar het bij deze aspecifieke prikkels echter gaat om luchtwegprikkelende stoffen zoals zwaveldioxide, ozon, stikstofdioxide maar bijvoorbeeld ook anorganisch of organisch stof kunnen zich echter ook bij een patiënt met door het werk verergerend astma ontstekingsreacties voltrekken met een grotere kans op chronische effecten.(8) Het onderscheid met irritatief astma wordt dan minder duidelijk. Dit klemt te meer nu blijkt dat atopie maar ook een voorgeschiedenis met astma die al meerdere jaren in remissie is, geassocieerd zijn met irritatief astma na herhaalde blootstelling (9).

1.3 Epidemiologie

Werkgerelateerd astma

Voor gegevens over de epidemiologie van werkgerelateerd astma kan geput worden uit verschillende bronnen.(10) Zo zijn cijfers over de incidentie af te leiden uit de meldingssystemen van diverse landen. Het kan daarbij gaan om vrijwillige meldingen dan wel meldingen in het kader van een claim voor compensatie. De hieruit berekende incidentie laat dan tussen de diverse landen de nodige verschillen zien. Gautrin (10) zag een range van 16-175 per miljoen werkenden per jaar, waarbij de hoogste incidentie in Finland was geregistreerd.

In Nederland worden jaarlijks ongeveer 30-40 meldingen van werkgerelateerd astma verricht. Dat komt neer op een incidentie van hooguit zes per miljoen werkenden, een cijfer dat duidelijk achterblijft bij dat van andere landen. Dat de meldingssystemen een sterke onderschatting geven van het vermoedelijk werkelijke aantal, blijkt uit diverse studies die zijn uitgevoerd binnen de algemene bevolking. Op basis van zes longitudinale studies berekenen Toren en Blanc (11) dat ruim 16% van de gevallen van astma die zich voor het eerst op volwassen leeftijd manifesteren, toegeschreven kunnen worden aan beroepsmatige blootstelling. Dit cijfer van de populatie attributieve fractie (PAR) krijgt zijn bevestiging in een aantal grote cohortstudies die nadien zijn gepubliceerd (12,13,14). De PAR voor mannen was bij Toren (12) en Lillienberg (13) 2-3 maal hoger dan die voor astma bij vrouwen terwijl de incidentie van astma in deze studies bij vrouwen juist hoger was.

Uit deze analyses blijkt dus dat bij 1 op de 6 patiënten bij wie astma op volwassen leeftijd ontstaat beroepsmatige blootstelling de oorzaak zou kunnen zijn.

Geëxtrapoleerd naar Nederland zou dit jaarlijks neerkomen op 3000-4000 nieuwe gevallen van werkgerelateerd astma, een veelvoud dus van het aantal jaarlijkse meldingen.

Conclusie

Niveau 1	Eén op de zes gevallen van astma die zich op volwassenen leeftijd manifesteert, ontstaat door beroepsmatige blootstelling. A1 Toren 2009, A2 Toren 2011, A2 Ghosh 2013, A2 Lillienberg 2013
----------	--

Allergisch beroepsastma

Uit diverse observationele studies komen gegevens over de incidentie en prevalentie van allergisch beroepsastma bij bepaalde vormen van blootstelling respectievelijk binnen bepaalde beroepsgroepen. Gegevens over de prevalentie met betrekking tot beroepsmatige blootstelling aan een groot aantal bekende allergenen worden gepresenteerd in rapporten van de Gezondheidsraad over de preventie van werkgerelateerde luchtwegallergieën (15) en meelstof in het bijzonder (16), en door Mapp et al (17).

Prevalenties boven de 10% zijn waargenomen bij blootstelling aan proefdierallergenen, tarwemeel, isocyanaten, zure anhydriden, platinazouten, latex, een aantal aminen en sommige enzymen (α -amylase). Door vertrek van werknemers met klachten zal er vaak sprake zijn van een onderschatting van de werkelijke prevalentie.

Prospectieve studies bij leerlingen die aan het begin staan van hun werk in een beroep met een verhoogd risico op werkgerelateerd astma blijken zich goed te lenen voor het verkrijgen van inzicht in de incidentie. Zo zagen De Zotti et al. (18) en Walusiak et al. (19) bij leerlingbakkers de incidentie van werkgerelateerd astma twee tot drie jaar na aanvang van de blootstelling oplopen naar 10%. Bij leerlinglassers vonden El-Zein et al. (20) na 15 maanden een incidentie van 3%. Bij leerling proefdierwerkers zagen Gautrin et al. (21) een jaarlijkse incidentie van 2.7%.

Irritatief beroepsastma

Epidemiologische gegevens over irritatief beroepsastma zijn schaars en onderling moeilijk vergelijkbaar. Bij Tarlo et al. (22) bleek 17% van de patiënten die naar een kliniek voor beroeps longaandoeningen waren verwezen en de diagnose beroepsastma hadden gekregen, een RADS te hebben. Van de meldingen van inhalatieincidenten door longartsen en bedrijfsartsen binnen SWORD in het Verenigd Koninkrijk was bij 2% (meldingen longartsen) respectievelijk 13% (meldingen bedrijfsartsen) mogelijk sprake van RADS. (23)

Bij follow-up onderzoek van brandweerlieden betrokken bij de ramp in het WTC in 2001 was er bij ongeveer 25% van de hoog blootgestelden sprake van persisterende bronchiale hyperreactiviteit en bij lager blootgestelde groep was dit bij ongeveer 10% het geval. (24)

Bij 41% van 71 werknemers met herhaalde blootstelling aan chloor werd twee jaar na beëindiging van de blootstelling nog bronchiale hyperreactiviteit vastgesteld. (25)

Door het werk vergerend astma

De gegevens over de prevalentie van door het werk vergerend astma zijn door Henneberger et al (8) samengevat. In de verschillende studies blijkt zij te variëren van 13 tot 58% (mediaan 21.5%) bij patiënten met astma. In de studies waarbij striktere criteria werden gehanteerd varieerde de prevalentie van 13 tot 22% met een mediaan van 14%. In een andere studie constateerden Henneberger et al (26) dat bij één op de zeven patiënten met een ernstige exacerbatie van hun astma beroepsmatige blootstelling naar alle waarschijnlijkheid de oorzaak was.

Follow-up gegevens

Vervolgonderzoek bij patiënten met allergisch beroepsastma laat zien dat vermijden van de oorzakelijke blootstelling leidt tot verbetering van de klachten en afwijkingen. Volledig stoppen van deze blootstelling heeft niet onverwacht een beter effect dan gedeeltelijk verlagen. (27) Echter ook na volledig stoppen houdt meer dan de helft klachten en afwijkingen zoals bronchiale hyperreactiviteit. (28, 29). Determinanten van een slechte prognose zijn een langere duur van de klachten en langere duur van de blootstelling voordat de diagnose is gesteld, de ernst van astma tijdens het stellen van de diagnose (grotere mate van bronchusobstructie en bronchiale hyperreactiviteit) en de aanwezigheid van een vroege en late (bifasische) reactie bij een provocatieonderzoek. (28)

Vervolgonderzoek bij patiënten met RADS laat eveneens zien dat bij een meerderheid klachten - in het bijzonder persisterend hoesten - en afwijkingen blijven bestaan. (24,25,29, 30)

Vergelijkend onderzoek tussen patiënten met allergisch beroepsastma en patiënten met door het werk vergerend astma liet zien dat er na het stoppen van de blootstelling bij patiënten met door het werk vergerend astma minder herstel van de bronchiale hyperreactiviteit optrad en een geringere afname van het gebruik van medicatie. (31)

Uit studies uitgevoerd in diverse landen blijkt dat allergisch beroepsastma bij ongeveer een derde van de patiënten leidt tot verlies van werk en bij een nog groter aantal leidt tot verlies van inkomen. (29) Bij patiënten met door het werk verergerend astma blijkt dat in vergelijkbare mate het geval te zijn. (29) Van patiënten met irritatief beroepsastma ontbreekt dit type gegevens.

II Diagnostiek astma

Het stellen van de diagnose werkgerelateerd astma vereist dat eerst duidelijk is of er bij een patiënt sprake is van astma. De diagnose astma stelt men op de aanwezigheid van de combinatie van recidiverende episoden van piepen, kortademigheid, beklemd gevoel op de borst en hoesten met objectieve tekenen van reversibele bronchusobstructie en bronchiale hyperreactiviteit. (1, 50, 51) De klachten kunnen sterk in intensiteit wisselen. Behulpzame aanwijzingen in de anamnese zijn verder de aanwezigheid van seizoensgebonden klachten en een positieve familieanamnese voor astma en atopie. De genoemde klachten kunnen zich ook bij andere aandoeningen voordoen. Differentiaal diagnostisch komen in aanmerking: Vocal Cord Dysfunctie (VCD), irritatie van de bovenste luchtwegen door post nasal drip en chronische rhino-sinusitis, gastro-oesofageale reflux, bronchitis, extrinsieke allergische alveolitis en psychogene benauwdheidsklachten.

In een periode met klachten zal er bij lichamelijk onderzoek bij auscultatie van de longen sprake zijn van een verlengd expirium en expiratoir piepen.

De objectieve tekenen verkrijgt men uit longfunctieonderzoek. Belangrijk daarbij is het aantonen van reversibele bronchusobstructie na inhalatie van een β -mimeticum. Als criteria gelden hierbij een toename van de FEV1 van $\geq 12\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde, een stijging van $\geq 10\%$ in het percentage t.o.v. FEV1 voorspeld of toename van de piekstroom met $\geq 20\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde respectievelijk dagelijkse schommelingen bij piekstroommetingen van $\geq 10\%$. (1) Bij patiënten met suggestieve klachten maar normale bevindingen bij het reversibiliteitsonderzoek kan onderzoek naar de aanwezigheid van bronchiale hyperreactiviteit uitsluitend bieden. Dit gebeurt meestal door via inhalatie met opklimmende dosis histamine of methacholine de concentratie te bepalen waarbij een daling van 20% van de FEV1 (PC20) ten opzichte van de uitgangswaarde optreedt. Bij een PC20 < 8 mg/ml spreekt men van toegenomen bronchiale reactiviteit.

Bepaling van de PC20 is een gevoelige test maar niet specifiek voor de diagnose astma. Een negatieve uitslag sluit astma wel uit (1). Met betrekking tot beroepsastma is hierbij echter een kanttekening op zijn plaats. Afwezigheid van bronchiale hyperreactiviteit sluit beroepsastma niet uit wanneer de bepaling plaatsvindt na een langere expositievrije periode of binnen 24 uur na aanvang van de oorzakelijke blootstelling. (55)

Het onderscheid van astma ten opzichte van COPD bestaat vooral daaruit dat de bronchusobstructie bij COPD niet reversibel en chronisch progressief is. (1)

Bij de diagnostiek van astma wordt doorgaans ook standaard allergologisch onderzoek verricht. Dat wil zeggen dat men kijkt naar de aanwezigheid van specifiek IgE gericht tegen standaard (aero)allergenen zoals huisstofmijt, boom en graspollen, dierlijke antigenen en schimmels.

Conclusie

Niveau 4	De diagnose astma wordt gesteld op de aanwezigheid van een reversibele bronchusobstructie ($\geq 12\%$ toename) en/of aanwezigheid van bronchiale hyperreactiviteit (PC $20 < 8$ mg/ml) D GINA 2012 D NHG standaard 2007
----------	--

III Oorzakelijke blootstelling, risicoberoepen, risicobranches

3.1 Oorzakelijke blootstelling

Allergisch beroepsastma

In de literatuur (case-reports, epidemiologisch onderzoek) zijn ongeveer 300 agentia beschreven, die allergisch beroepsastma kunnen veroorzaken. Zij laten zich onder verdelen in sensibiliserende agentia met een hoog molecuul gewicht (HMG) en die met een laag molecuul gewicht (LMG). HMG agentia zijn eiwitten, meestal van plantaardige, dierlijke of microbiële oorsprong zoals meelstof, latexeiwit, proefdierallergenen, enzymen van schimmels. Zij werken via een IgE gemedieerd immunologisch mechanisme. LMG agentia omvatten zowel organische (di-isocyanaten, zure anhydriden) als anorganische (metaalzouten) chemicaliën. Met uitzondering van een aantal stoffen is het immunologisch werkingsmechanisme hier niet-IgE gemedieerd.

Van Kampen et al (32) wijdden een kritische bespreking aan de literatuur over de diverse agentia. Van recente datum is een evidence based evaluatie van de verschenen literatuur met betrekking tot de diverse agentia, die beroepsastma blijken te kunnen veroorzaken via een IgE gemedieerd mechanisme. (33) Van de 865 geïncludeerde publicaties bleek het overgrote deel betrekking te hebben op case-reports (467) respectievelijk case-series (115), terwijl het aantal case-control (15), longitudinale (2) en cohort- (15) studies beperkt blijkt te zijn. Op basis van door de auteurs gehanteerde en met die van het CBO vergelijkbare beoordelingscriteria, concluderen zij dat het bewijs voor proefdierallergenen, diverse enzymen, diverse allergenen van zeevoedsel, diverse mijten, allergenen van granen, diverse voedsel eiwitten, reactieve kleurstoffen, di-isocyanaten, zure anhydriden en platinazouten overtuigend genoemd kan worden.

Uit de meldingssystemen in diverse landen komen als meest bekende en meest gerapporteerde oorzaken van allergisch beroepsastma naar voren: meelstof, proefdierallergenen, houtstof, schimmels, persulfaten, enzymen, di-isocyanaten, anhydriden en latex. (17,34, 35 ,36,37,38).

In bijlage 1 is een overzicht van inhalatie beroepsallergenen weergegeven.

Conclusie

Niveau 1	Het is aangetoond dat beroepsmatige blootstelling aan proefdierallergenen, meelstof, diverse voedsleiwitten, diverse enzymen, latex, di-isocyanaten, zure anhydriden, platinazouten en persulfaten allergisch beroepsastma kan
----------	--

	veroorzaken. A1 Baur 2013, A2 De Zotti 2000, A2 Walusiak 2004, A2 Gautrin 2001, C Van Kampen 2000 C Toren 1999, C Piipari 2005, C Ameille 2003, C Elder 2004
--	---

Irritatief beroepsastma

Baur et al (39) beoordeelden de kwaliteit van de studies over de agentia en beroepen die in verband werden gebracht met de ontwikkeling van irritatief beroepsastma en/of COPD. Op basis van door de auteurs gehanteerde en met die van het CBO vergelijkbare beoordelingscriteria, komen zij tot conclusies over de mate van bewijs met betrekking tot het bestaan van een causale relatie. Er werden 474 publicaties geïncludeerd, waarvan 407 betrekking hadden op irritatief beroepsastma, inclusief door het werk verergerend astma.

Zij concluderen dat er matig tot sterk bewijs is voor chloorgas, cement stof, passief roken, lasdampen, incidenten met isocyanaten, blootstelling aan luchtweg irritantia en endotoxine binnen de intensieve veehouderij (varkens, pluimvee). Beperkt bewijs achtten zij aanwezig voor bekende agentia en werksituaties zoals: glutaaraldehyde, zwaveldioxide, schoonmaakmiddelen, blootstelling aan dampen (fluoride, chloride) bij de aluminiumproductie, blootstelling aan verbrandingsrook.

Tarlo et al (4) noemen als meest bekende oorzaken van irritatief beroepsastma: piekblootstelling(en) aan chloor, chloorbleekloog, ammonia, di-isocyanaten, irriterend stof (WTC ramp) en verbrandingsproducten in rook. Zij doelen hierbij met name op het ontstaan van RADS in aansluiting op blootstelling door een incident. Maar er moet toch ook rekening mee worden gehouden dat herhaalde blootstelling aan concentraties die in de buurt of zelfs beneden gehanteerde grenswaarden van luchtwegirritantia liggen, op den duur astma kunnen veroorzaken (39).

Bijlage 2 bevat een overzicht van de meest bekende agentia die in verband gebracht zijn met het optreden van irritatief beroepsastma.

Conclusie

Niveau 1	Er zijn matig tot sterke aanwijzingen dat beroepsmatige (accidentele of herhaalde) blootstelling aan chloorgas, chloorbleekloog, schoonmaakmiddelen, cement stof, passief roken, ammonia en endotoxine binnen intensieve veehouderij, verbrandingsproducten in rook, fluoride en chloride dampen irritatief beroepsastma kan veroorzaken. A1 Baur 2012, B Banauch 2003, B Bherer 1994, C Tarlo 2008, 2003, 1989 C Balmes 2002
----------	--

Door het werk verergerend astma

De hiervoor genoemde oorzaken van het ontstaan van irritatief beroepsastma leiden ook tot verergering van reeds bestaand astma (4,8,26,39). Maar daarnaast zijn de volgende blootstellingssituaties in het werk van belang (4,8): Fysische en fysieke factoren (temperatuurswisseling, extreme temperaturen en luchtvochtigheid, forse lichamelijke inspanning),

aanwezigheid van veel voorkomende allergenen (huisstofmijt, huisdierallergenen, schimmelallergenen), prikkeling door de aanwezigheid van geurstoffen, psychische stress.

Conclusie

Niveau 1	Er zijn matig tot sterke aanwijzingen dat beroepsmatige blootstelling aan luchtwegirritantia, andere vormen van aspecifieke prikkels of bekende inhalatie allergenen reeds bestaand astma kan doen verergeren. A1 Baur 2012, B Henneberger 2010, D Henneberger 2011, D Tarlo 2008
----------	--

3.2 Risicoberoepen en risicobranches

Gegevens over risicoberoepen en risicobranches met betrekking tot werkgerelateerd astma kunnen ontleend worden aan studies binnen de algemene bevolking en uit publicaties over meldingen via surveillance systemen in diverse landen. (34-37, 40-43) Hoewel zij natuurlijk verschillen laten zien tussen de afzonderlijke landen zijn er echter ook vooral veel overeenkomsten.

Risicoberoepen voor het ontwikkelen van **allergisch beroepsastma** blijken dan vooral te zijn: bakkers (meelstofallergenen, α -amylase), medewerkers voedingsindustrie (visverwerking), autospuiters (isocyanaten), proefdierwerkers, operators wasmiddelenindustrie (enzymen), gezondheidszorgwerkers (latex, desinfectantia, schoonmaakmiddelen, antibiotica), metaalverwerkers (metalen, conserveermiddelen, isocyanaten, epoxy-verbindingen) kappers (persulfaten).

Als risicoberoepen voor het ontwikkelen van **irritatief beroeps astma** dienen zich aan: brandweerlieden en reddingswerkers (rook, irriterend stof)(24,44), schoonmakers (chloorhoudende producten, schoonmaaksprays) (45), zwembadmedewerkers (chloorhoudende verbindingen), medewerkers papierindustrie (chloor, ozon) (46), gezondheidszorgmedewerkers (schoonmaakmiddelen, desinfectantia) (47) en medewerkers in de agrarische sector (endotoxine, ammoniak, schoonmaakmiddelen bij varkens –en pluimveehouders). (39)

Beroepen en branches die met name in verband gebracht worden met het optreden van **door het werk verergerend astma** zijn: docenten (standaard inhalatieallergenen, vluchtige organische verbindingen, geurstoffen) (48), schoonmakers, administratief personeel (standaard inhalatie allergenen, geurstoffen, vluchtige organische verbindingen) (8), medewerkers horeca (passief roken) (49), beveiligers en politie (calamiteiten met rookontwikkeling).(49)

IV Werkgerelateerde diagnostiek

4.1. Anamnese

Kenmerkend in de anamnese van werkgerelateerd astma is het optreden dan wel verergeren van reeds bestaande luchtwegklachten (kortademigheid, beklemd gevoel op de borst, piepen, hoesten) tijdens of in aansluiting op het werk (4,51). Zeker in geval van allergisch beroepsastma, in het bijzonder bij allergie voor HMG agentia, kunnen deze klachten voorafgegaan zijn of gepaard gaan met symptomen van rhino-conjunctivitis. Bij allergisch beroepsastma kunnen de klachten al vrijwel direct beginnen bij het betreden van de werkplek of pas na meerdere uren als uiting van een vroege dan wel late allergische reactie. Het is zelfs mogelijk dat zij zich pas bij thuiskomst of 's nachts aandienen. (2,51) Ook bij irritatief beroepsastma door een piekblootstelling ten gevolge van een incident kunnen de klachten zich geleidelijk ontwikkelen en pas na meerdere uren manifest en progressief worden.(4) Bij irritatief beroepsastma door (herhaalde) blootstelling aan lagere concentraties irritantia kunnen de klachten zich pas na meerdere dagen aandienen of zich anderszins geleidelijk ontwikkelen. Het verband met de blootstelling dringt zich dan minder duidelijk op. (4,52,53)

Kenmerkend voor allergisch beroepsastma en door het werk vergerend astma is het verbeteren van de klachten tijdens het weekeind of een langere expositievrije periode (vakantie). (4)

Het optreden respectievelijk verergeren van klachten tijdens het werk en herstel na beëindiging is een gevoelige maar niet specifieke indicator voor werkgerelateerd astma. (4,51,54,55)

Toch bleek een predictiemodel gebaseerd op een aantal werkgerelateerde klachten bij 74% van een groep patiënten met astma de diagnose allergisch beroepsastma correct te voorspellen.(56)

Om een beeld te krijgen van de mogelijk oorzakelijke blootstelling is het van belang om na de klinische anamnese een arbeidsanamnese af te nemen. De focus bij het informeren naar de blootstellinggeschiedenis moet daarbij liggen op de periode waarin de klachten begonnen.

In bijlage 3 wordt een format weergegeven voor een gestructureerde arbeidsanamnese (bron NVAB richtlijn).

Conclusie

Niveau 2	Het optreden en/of verergeren van luchtwegklachten op het werk met verbetering na beëindiging is een gevoelige maar niet specifieke indicator voor het stellen van de diagnose werkgerelateerd astma. B Nicholson 2005 C Malo 1991, D Tarlo 2008, D NVAB 2003
----------	--

4.2. Piekstroommetingen op de werkplek

Het uitvoeren van herhaalde piekstroommetingen tijdens en na het werk is een beproefde methode om werkgerelateerde luchtwegklachten van een nadere objectivering te voorzien. (2,4,51,55).

Dit in tegenstelling tot het vergelijken van de longfunctie (FVC, FEV1, volume-flow parameters) voor en na het werk. Dat blijkt vergeleken met herhaalde piekstroommetingen een veel lagere sensitiviteit te hebben in het diagnosticeren van werkgerelateerd astma. (2,4,55,57)

De validiteit van herhaalde piekstroommetingen blijkt ook uit de vergelijking met de specifieke inhalatieprovocatietest, die als de gouden standaard voor de diagnose beroepsastma wordt gezien en in die vergelijking uitkomt op een sensitiviteit van 73-89% en specificiteit van 74-100%. (4,51)

Dit zijn ook betere uitkomsten dan uit de vergelijking van veranderingen van de mate van bronchiale hyperreactiviteit (daling van de PC20) na de blootstelling met de specifieke inhalatieprovocatie. (51,55)

De hoogste sensitiviteit en specificiteit van piekstroommetingen worden bereikt wanneer er minimaal 4x per dag wordt gemeten.(4,55) Piekstroommetingen zijn inspanningsafhankelijk en vereisen een goede medewerking van de patiënt. De metingen worden bij voorkeur gedurende een perioden van een aantal weken uitgevoerd, te beginnen met een expositievrije periode (14 dagen) gevolgd door een periode (14 dagen) met blootstelling.

Een verslechtering van de piekstroom van meer dan 20% op de expositie dagen, die verder groter is dan op de expositie vrije dagen en een toename van de amplitudo van het dagritme naar meer dan 20% zijn suggestief voor werkgerelateerd astma.

Piekstroommetingen kunnen een belangrijke aanwijzing geven voor een oorzakelijk verband tussen astma en werk, maar identificeren daarmee nog niet het oorzakelijk agens. Verder moet men zich realiseren dat zij vals negatief kunnen uitvallen wanneer de patiënt genoeg medicatie krijgt om het effect van de blootstelling op de longfunctie te onderdrukken of er tijdens de meetperiode geen blootstelling blijkt te zijn geweest.

Piekstroommetingen maken het niet goed mogelijk om te differentiëren tussen allergisch beroepsastma, irritatief beroepsastma en door het werk verergerend astma.(5,58)

De uitvoering en interpretatie van piekstroommetingen worden in bijlage 4 nader toegelicht.

Conclusie

Niveau 2	Het verrichten van opeenvolgende piekstroommetingen tijdens dagen met blootstelling en blootstellingsvrije dagen is een valide onderzoeksmethode met voldoende sensitiviteit en specificiteit om tot de diagnose werkgerelateerd astma te komen. B Nicholson 2005, B Park 2009, D Tarlo 2008
----------	---

4.3. Allergologisch onderzoek

Bij verdenking op allergisch beroepsastma dient zich de mogelijkheid aan om met behulp van immunologisch onderzoek sensibilisatie voor een specifiek agens aan te tonen. Dat kan met behulp van intracutane huidtesten (skin prick test) en serologisch onderzoek, beide gericht op het aantonen van de aanwezigheid van specifiek IgE. (2,4,51,55,59). Zowel de intracutane huidtest als het serologisch onderzoek blijken gevoelige methoden te zijn om specifiek IgE aan te tonen tegen HMG allergenen. (55,59) Dit is in veel mindere mate het geval voor LMG allergenen zoals di-isocyanaten. Dat maakt de negatief voorspellende waarde van een specifieke IgE bepaling op isocyanaten dan ook laag. Bij diverse LMG allergenen is het immunologisch mechanisme waardoor zij beroepsastma veroorzaken overigens ook nog niet opgehelderd. (17)

Een positieve uitslag op een huidtest of bij serologisch onderzoek is niet bewijzend voor de diagnose beroepsastma, maar dient in samenhang met andere gegevens (werkgerelateerde klachten, werkgerelateerde longfunctie veranderingen) bekeken te worden. (2,4,51, 55,59,60). Positieve uitslagen kunnen ook bij klachtenvrije blootgestelde mensen voorkomen.

De toepassing van diagnostiek gericht op het aantonen van sensibilisatie wordt verder belemmerd door het veelal ontbreken van commercieel verkrijgbare extracten van beroepsallergenen.(60)

Conclusie

Niveau 1	Intracutane huidtesten en bepaling van specifiek IgE zijn gevoelige en specifieke methoden om sensibilisatie voor een HMG allergeen aan te tonen, maar dat geldt in veel mindere mate voor diverse LMG allergenen. A 1 Beach 2007,B Nicholson 2005,D Moscato 2012 D Tarlo 2008
----------	--

4.4. Specifieke inhalatieprovocatietesten

Een specifieke inhalatieprovocatie met het vermoedelijk oorzakelijke agens uitgevoerd in de kliniek wordt algemeen gezien als de gouden standaard voor de diagnostiek van beroepsastma, hoewel ook wordt gesteld dat zij eerder als belangrijke referentie moet worden beschouwd, nu er op dit moment nog geen definitieve diagnostische test voor beroepsastma bestaat. (4,51,55) Ook op de specifieke inhalatieprovocatie zijn vals positieve en vals negatieve reacties mogelijk. (4,55) Zo zagen Rioux et al. (61) bij 22% van de patiënten met een negatieve reactie op de klinische provocatie

inhalatietest een positieve reactie wanneer zij in hun normale werkomgeving werden geprovoceerd. Er zijn nog meer beperkingen aan deze diagnostische methode. Zij is tijdrovend, kostbaar en stelt de nodige eisen aan voorzieningen en specifieke deskundigheid om de test op een verantwoorde en veilige manier te kunnen uitvoeren. (62,63) De specifieke inhalatieprovocatie heeft haar betekenis vooral ontleend aan het stellen van de diagnose allergisch beroepsastma. Men acht haar niet zinvol bij het diagnosticeren van irriterend beroepsastma of door het werk verergerend astma.(4) Toch zijn er inmiddels wel aanwijzingen dat bij verdenking op irriterend beroepsastma, dat zich heeft ontwikkeld na een symptoomvrije periode met blootstelling, een provocatie met nabootsing van de natuurlijke blootstelling in de werkomgeving, een belangrijke bijdrage aan het stellen van de diagnose kan geven. (5)

Conclusie

Niveau 4	De specifieke inhalatieprovocatietest wordt
----------	---

	<p>gezien als de referentiestandaard voor de diagnose beroepsastma maar is kostbaar, tijdrovend en niet zonder risico's. De indicatiestelling dient zich dan ook te beperken tot situaties waarbij het voor de patiënt van groot belang is om tot de specifieke oorzaak van het werkgerelateerde astma te komen.</p> <p>D Nicholson 2005, D Moscato 2012, D Tarlo 2008</p>
--	--

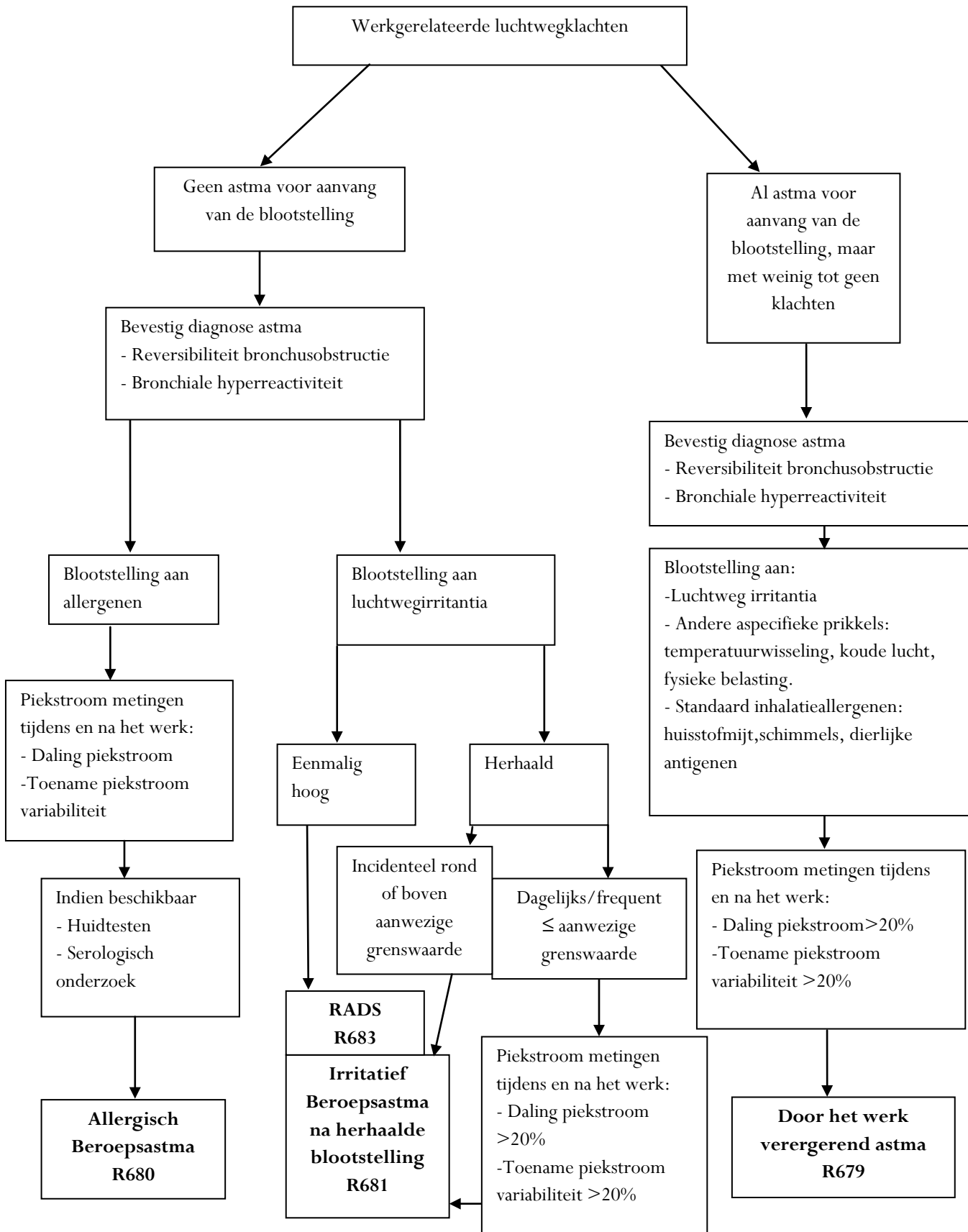
4.5. Niet invasieve testen gericht op het vaststellen van ontsteking in de luchtwegen

Er hebben zich inmiddels ook meerdere niet invasieve methoden aangediend, die informatie kunnen verschaffen over de aanwezigheid en mate van ontsteking in de luchtwegen. Het meest bekend zijn in dat verband het meten van stikstof (NO) in de uitademingslucht en onderzoek van geïnduceerd sputum op de aanwezigheid van ontstekingscellen en ontstekingsmediatoren. In het condensaat van de uitademingslucht kan verder worden gekeken naar andere componenten zoals cytokinen en (anti)oxidantia.

Deze testen kunnen additionele informatie verschaffen bij het diagnostisch proces, maar spelen op dit moment voornamelijk een rol bij research projecten en worden niet of nauwelijks toegepast bij de diagnostiek van beroepsastma.(4,60)

In 4.6 is in een stroomdiagram weergegeven hoe men tot de diagnose werkgerelateerd astma kan komen. Waar in het schema gesproken wordt over piekstroommetingen tijdens en na het werk, kan men ook spreken over een klinische inhalatieprovocatie.

4.6 Stroomdiagram diagnostiek werk gerelateerd astma



V Predisponerende factoren

Atopie

Atopie is een persoonlijke of familiale aanleg om IgE antistoffen te produceren in reactie op lage doses allergenen, gewoonlijk eiwitten, en om daarop de typische symptomen van astma, rinoconiunctivitis of eczeem te krijgen. (64) Men kan atopie aantonen door de aanwezigheid van een verhoogde spiegel totaal serum IgE en/of verhoogd specifiek IgE tegen veel voorkomende aeroallergenen. De aanwezigheid van specifiek IgE kan men ook aantonen door middel van intracutane huidtesten met deze allergenen.

Atopie blijkt de kans op het krijgen van allergisch beroepsastma bij blootstelling aan HMG allergenen met een factor 2-4 te verhogen. (17,51) Atopie is daarentegen geen risicofactor voor het ontwikkelen van beroepsastma door blootstelling aan LMG allergenen zoals di-isocyanaten, platinazouten, zure anhydriden los van de vraag of het al dan niet om IgE gemedieerd astma gaat. (17,51)

De rol van atopie als risicofactor bij irritatief beroepsastma is onvoldoende duidelijk. Er zijn aanwijzingen dat atopie vaker voorkomt bij irritatief beroepsastma dat ontstaat na een latente periode, dat wil zeggen een langere symptoomvrije periode na begin van de blootstelling. (9,65)

De rol van atopie is ook bestudeerd bij potroom astma. Dit is werkgerelateerd astma dat zich voordoet in de aluminiumbereidende industrie. Het onderliggend mechanisme is onvoldoende duidelijk, maar de blootstelling aan verschillende irritantia doet vermoeden dat het toch vooral als irritatief beroepsastma gezien moet worden. (17) Atopie en het aantal eosinofielen bleken onafhankelijke voorspellers te zijn voor het ontwikkelen van potroomastma (66)

Conclusie

Niveau 1	Er zijn sterke aanwijzingen dat atopie de kans op het krijgen van beroepsastma verhoogt bij blootstelling aan een groot aantal HMG allergenen, maar niet bij blootstelling aan LMG allergenen. A1 Mapp 2005, A2 Gautrin 2001, A2 De Zotti 2000, A2 Walusiak 2004, B Nicholson 2005
----------	---

Roken

Rokers lijken een verhoogde kans te hebben op het krijgen van beroepsastma door HMG allergenen en ook door een aantal LMG allergenen (platina zouten, zure anhydriden) die ook via een IgE gemedieerd mechanisme allergisch beroepsastma veroorzaken, maar het beeld uit de literatuur is niet consistent. (67,68) Deze associatie is er niet met andere LMG allergenen zoals di-isocyanaten en western red cedar waarbij de rol van IgE niet duidelijk is. (17)

Genetische factoren

Er is het afgelopen decennium veel onderzoek verricht naar de rol van genetische factoren bij astma in het algemeen en in mindere mate bij beroepsastma. Hieruit komen met betrekking tot beroepsastma wel associaties met HLA (humaan leukocyt antigeen)-II klasse allelen en genen die coderen voor bescherming tegen oxidatieve stress. Maar de resultaten zijn nog onvoldoende consistent en spelen nog geen rol in de dagelijkse praktijk. (17, 69)

Literatuur

1. Global Initiative for Astma (GINA). Global Strategy for Management and Prevention of Asthma. Update 2012 www.ginasthma.org
2. Moscato G, Pala G, Barnig C, De Bay F, Del Griacco S.R, Folletti I et al. EAACI consensus statement for investigation of work-related asthma in non-specialized centres. *Allergy* 2012;67:491-501
3. Vandenplas O, Malo J-L. Definitions and types of work-related asthma: a nosological approach. *Eur Resp J* 2003;21:706-712
4. Tarlo S.M, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, Blanc P. Diagnosis and management of work-related asthma. Consensus statement of American College of Chest Physicians. *Chest* 2008;134:1-41
5. Burge P.S, Moore V.C, Robertson A.S. Sensitization and irritant-induced occupational asthma with latency are clinically indistinguishable. *Occup Med* 2012;62:129-133
6. Maestrelli P, Boschetto P, Fabbri L.M, Mapp C.E. Mechanisms of occupational asthma *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:531-542
7. Balmes J.R. Occupational airways diseases from chronic low-level exposures to irritants. *Clin Chest Med* 2002; 23: 727-735
8. Henneberger P.K, Redlich C.A, Callahan D.B, Harber Ph, Lemiere C, Martin J et al. Work-Exacerbated asthma. An official American Thoracic Society Statement. *Am J Resp Crit Care Med* 2011; 184: 368-378
9. Labrecque M Irritant induced asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:140-144
10. Gautrin D, Newman-Taylor A.J, Nordman H, Malo J-L. Controversies in epidemiology of occupational asthma *Eur Resp J* 2003;22:551-559
11. Toren K Blanc P.D. Asthma caused by occupational exposures is common. A systematic analysis of estimates of the population attributable fraction *BMC Pulmonary Med* 2009;9:
12. Toren K, Ekerljung L, Kim J-L, Hillström J, Wennergren G, Rönmark E et al. Adult onset asthma in west Sweden. Incidence, sex differences and impact of occupational exposures. *Respiratory Medicine* 2011;105:1622-1628
13. Lillienberg L, Andersson E, Janson C, Dahlman-Höglund A, Forsberg B, Holm M et al. Occupational exposure and new-onset asthma in a population-based study in Northern Europe (RHINE). *Ann Occup Hyg* 2013;57:482-492
14. Ghosh R. E, Cullinan P, Fishwick D, Hoyle J, Warburton C, J Strachan D.P et al. Asthma and occupation in the 1958 birth cohort. *Thorax* 2013;68:365-371

15. Gezondheidsraad. Preventie werkgerelateerde luchtwegallergieën. Advieswaarden en periodieke screening. Den Haag: Gezondheidsraad 2008; publicatienr:2008/3
16. Gezondheidsraad. Wheat and other cereal flour dusts. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004; publication no.2004/02OSH
17. Mapp C. E, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri L.M. Occupational asthma. State of the art. *Am J Resp Crit Care Med* 2005;172:280-305
18. De Zotti R, Bovenzi M. Prospective study of work related respiratory symptoms in trainee bakers. *Occup Environ Med* 2000;57:58-61
19. Walusiak J, Hanke W, Gorski P, Palczynski. Respiratory allergy in apprentice bakers: do occupational allergies follow the allergic march? *Allergy* 2004;59:442-450
20. El-Zein M, Malo J-L, Infante-Rivard C, Gautrin D. Incidence of probable occupational asthma and changes in airway caliber and responsiveness in apprentice welders. *Eur Resp J* 2003;22:513-518
21. Gautrin D, Ghezze H, Infante-Rivard C, Malo J-L. Natural history of sensitization, symptoms and diseases in apprentices exposed to laboratory animals. *Eur Resp J* 2001;17:904-908
22. Tarlo S.M, Broder I. Irritant induced occupational asthma. *Chest* 1989;96:297-300
23. Ross D.J, McDonald J.C, Asthma following inhalation accidents reported to the SWORD project. *Annals Occup Hyg* 1996;40:645-650
24. Banauch G. I, Alleyne D, Sanchez R, Olender K, Cohen H.W, Welden M et al. Persistent hyperreactivity and Reactive airways dysfunction in firefighters at the World Trade Center. *Am J Resp Crit Care Med* 2003;168:54-62
25. Bherer L, Cushman R, Courteau J-P, Quevillon M, Côté G, Bourbeau J et al Survey of construction workers repeatedly exposed to chlorine over a three to six month period in a pulp mill. II. Follow up of affected workers by questionnaire, spirometry, and assessment of bronchial responsiveness *Occup Environ Med* 1994;51:225-228
26. Henneberger P.K, Mirabelli M.C, Kogevinas M, Anto J.M, Plana E, Dahlman-Höglund A et al. The occupational contribution to severe exacerbation of asthma. *Eur Resp J* 2010;36:743-750 2010
27. De Groene G.J, Pal T.M, Beach J et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5: CD006308
28. Paggiaro P.L, Vagaggini B, Bacci E, Bancalari L, Carrara M, Di Franco A et al. Prognosis of occupational asthma *Eur Resp J* 1994; 7:761-767
29. Vandenplas O, Toren K, Blanc P.D. Health and socioeconomic impact of work-related asthma. *Eur Resp J*.2003;22:689-697
30. Malo J-L, L'Archevêque, Castellanos L, Lavoie K, Ghezze H, Maghni Kl. Long term outcomes of acute irritant-induced asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 2009;179:923-928
31. Pelissier S, Chaboilez S, Teolis L, Lemiere C. Outcome of subjects diagnosed with occupational asthma and work-aggravated asthma after removal from exposure. *J Occup Environ Med* 2006;48:656-659
32. Kampen V van, Merget R, Baur X. Occupational airway sensitizers: An overview on the respective literature. *Am J Ind Med* 2000;38:164-218
33. Baur X, Bakehe P. Allergens causing occupational asthma: An evidence based evaluation of the literature. *Int Arch Occup Environ Health* 2013;DOI 10.1007/s00420-013-866-9

34. Piippari R, Keskinen H. Agents causing occupational asthma in Finland in 1986-2002: Cow epithelium bypassed by moulds from moisture damaged buildings. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1612-1637
35. Toren K, Järholm B, Brisman J, Hagberg S, Hermansson B-A, Lillienberg L. Adult onset asthma and occupational exposures. *Scand J Work Environ Health* 1999;25:430-435
36. Ameille J, Pauli G, Calastreng- Crinquand A, Vervloët D, Iwatsubo Y, Papin E. et al. Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-1999: the ONAP programme. *Occup Environ Med* 2003;60:136-141
37. Elder D, Abramson M, Fish D, Johnson A, Mckenzie D, Sim M. Surveillance of Australian workplace based respiratory events (SABRE): Notifications for the first 3.5 years and validation of occupational asthma cases. *Occup Med* 2004;54:395-399
38. Vandenas O, Lantin A-C, D'Alpaos V, Larbanois A, Hoet P, Vandeweerd M et al. Time trends in occupational asthma in Belgium. *Respiratory Medicine* 2011;105:1364-1372
39. Baur X, Bakehe P, Vellguth H. Bronchial asthma and COPD due to irritants in the workplace. An evidence based approach. *J Occup Med and Tox* 2012;7: 19-50
40. Karjalainen A, Kurppa K, Martikainen J, Klaukka T. Exploration of asthma risk by occupation. Extended analysis of an incidence study of the Finnish population. *Scand J Work Environ Health* 2002;28:49-57
41. McDonald J.C, Chen Y, Zekveld C, Cherry N.M. Incidence by occupation and industry of acute work-related respiratory diseases in the UK, 1992-2001. *Occup Environ Med* 2005;62:836-842
42. Arif A. A, Deiclos G.L, Whitehead L.W, Tortelero S.R, Lee E.S. Occupational exposures associated with work related asthma and work related wheezing among U.S. workers. *Am J Ind Med* 2003;44:368-376
43. Toren K. Self reported rate of occupational asthma in Sweden 1990-1992. *Occup Environ Med* 1996;53:757-761
44. Greven F, Krop E, Spithoven, Rooyackers J, Kerstjens H, Heederik D. Lung function, Bronchial hyperresponsiveness and atopy among firefighters. *Scand J Work Environ Health* 2011;37:325-331
45. Zock J.P, Vizcaya D, Le Moual N. Update on asthma and cleaners. *Current Opinion in Allergy and Clin Immunology* 2010;10:114-120
46. Andersson E, Olin A.C, Hagberg S, Nilsson R, Nilsson T, Toren K. Adult onset asthma and wheeze among irritant exposed bleachery workers. *Am J Ind Med* 2003;43:532-538
47. Mirabelli M.C, Zock J-P, Plana E, Anto J.M, Benke G, Blanc P et al. Occupational risk factors for asthma among nurses and related health care professionals in an international study. *Occup Environ Med* 2007;64:474-479
48. Mazurek J.M, Filios M, Willis R, Roseman K.D, Reilly M.J, McGreevy K et al. Work-related asthma in the educational services industry: California, Massachusetts, Michigan and New Jersey, 1993-2000. *Am J Ind Med* 2008;51: 47-59
49. Berger Z, Rom W.N, Reibman J et al. Prevalence of workplace exacerbation of asthma symptoms. *J Occup Environ Med* 2006;48:833-839
50. Geijer RMM, Chavannes NH, Muris JWM et al. NHG standaard astma bij volwassenen. Tweede herziening. *Huisarts en Wetenschap* 2007: 50:537-551
51. NVAB richtlijn. Handelen van de bedrijfsarts bij werknemers met astma en COPD. NVAB 2003

52. Brooks S.M, Hammad Y, Richards Y et al. The spectrum of irritant induced asthma: sudden and not so sudden onset and the role of allergy. *Chest* 1998;113:42-49
53. Tarlo S.M,. Workplace irritant exposures. Do they really produce true occupational asthma? *Ann Allergy Astma Immunol* 2003;90: 19-23
54. Malo J.L, Ghezzo H, L'Archevêque J et al. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:528-532
55. Nicholson P.J, Cullinan P, Newman-Taylor A.J, Burge P.S, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005;62:290-299
56. Vandenplas G, Ghezzo H, Munoz X et al. What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma? *Eur Resp J* 2005;26:1056-1063
57. Park D, Moore V.C, Burge C.B.S.G, Jaakkola M.S, Robertson A.S, Burge P.S. Serial PEF measurement is superior to cross-shift change in diagnosing occupational asthma. *Eur Resp J* 2009;34:574-578
58. Chiry S, Cartier A, Malo J-L, Tarlo S.M, Lemiere C. Comparison of peak expiratory flow variability between workers with work exacerbated asthma and occupational asthma. *Chest* 2007;132:483-488
59. Beach J, Russell K, Blitz S et al. A systematic review of the diagnosis of occupational asthma. *Chest* 2007;131:569-578
60. Moscato G, Malo J-L, Bernstein D. Diagnosing occupational asthma: how, how much, how far? *Eur Resp J* 2003;21:879-885
61. Rioux J-P, Malo J-L, L'Archevêque J, Rabhi K, Labrecque M. Workplace-specific challenges as a contribution to the diagnosis of occupational asthma. *Eur Resp J* 2008;32:997-1003
62. Vandenplas O, D'Alpaos V, Evrard G, Janart J. Incidence of severe asthmatic reactions after challenge exposure to occupational agents *Chest* 2013;143:1261-1268
63. Tarlo SM. When should specific challenge tests be performed? *Chest* 2013;143:1196-1198
64. Gerth van Wijk R, Cauwenberge van P.B, Johansson S.G.O. Herziene terminologie voor allergie en aanverwante aandoeningen. *Ned T Geneesk* 2002;146:2289-2293
65. Brooks SM Occupational asthma. *Toxicology Letters* 1995;82/83:39-45
66. Sorgdrager B.S, T.M.Pal, de Loeff A.J.A, Dubois E.J ,de Monchy de J.G.R. Occupational asthma in aluminium potroom workers related to pre-employment eosinophil count. *Eur Resp J* 1995;8:1520-1524
67. Adidesh A, Gruszka L, Robinson E, Evans G. Smoking status and immunoglobulin E seropositivity to workplace allergens. *Occupational Medicine* 2011;61:62-64
68. Siracusa A, Marabini A, Folletti I, Moscato G. Smoking and occupational asthma. *Clinical and Experimental Allergy* 2006;36:577-584
69. Mapp C.E, The role of genetic factors in occupational asthma. *Eur Resp J* 2003;22:173-178

Bijlage 1: Overzicht van inhalatie beroepsallergenen

(overgenomen uit de NVAB richtlijn Astma en COPD 2003)

Beroepsallergenen en de beroepsgroepen waarbij blootstelling aan deze allergenen mogelijk is.

Klasse	Allergeen	Beroepsgroepen
Allergenen met hoog molecuulgewicht (HMG)		
ALLERGENEN VAN DIEREN	Proefdieren	Proefdierwerkers, werknemers in dierentuinen, dierenasiel
	Koeien, varkens	Boeren, vleesverwerkende industrie
	Kippen	Boeren, vleesverwerkende industrie
	Vissen	Visverwerkende industrie
	Garnalen, krabben	Visverwerkende industrie, viskwekers
	Wol	Textielindustrie
	Zijde	Textielindustrie
Allergenen van insecten	Mijten	Boeren, bakkers, overslagbedrijven
	Meelwormen	Viskwekers
	Sprinkhanen	Proefdierwerkers
	Fruitvlieg	Proefdierwerkers
ALLERGENEN VAN PLANTEN	Graan(stof)	Bakkers, maalderijen, overslagbedrijven
	Tarwe-, rogge-, soyameel	Bakkers, maalderijen
	Tabak	Tabaksverwerkende industrie
	Thee	Voedingsmiddelenindustrie
	Zeewier (alginate bindmiddel)	Voedingsmiddelen-, farmaceutische, en textielindustrie
	Kruiden (o.a. koriander, knoflook, kaneel, saffraan)	Voedingsmiddelenindustrie
	Bloemen en planten (o.a. gypsophila, freesia, ameryllis wolfsklauw, hondsroos, ficus, paprika)	Plantenkwekers, -verzorgers, farmaceutische industrie

	Groene koffiebonen	Voedingsmiddelenindustrie
	Castorbonen (en olie)	Producenten van cosmetica, nylon, explosieven, verf, inkt
	Cacao, chocolade	Bakkers, voedingsmiddelenindustrie
	Hazelnoot	Bakkers, voedingsmiddelenindustrie
	Amandel	Bakkers, voedingsmiddelenindustrie
	Latex (havea brasiliensis)	Werkers in de gezondheidszorg
ALLERGENEN VAN SCHIMMELS	Aspergillus niger	Biotechnologische industrie
	Paddenstoelen (soeppoeder)	Voedingsmiddelenindustrie
Eiwitten en enzymen	Alfa-amylase (van schimmels)	Bakkers
	Amyloglucosidase en hemicellulase	Bakkers
	Melkeiwit	Bakkers
	Lactase	Farmaceutische industrie
	Trypsine	Zuivel-, farmaceutische, plasticindustrie
	Pancreatine	Farmaceutische industrie
	Papaine	Farmaceutische en voedingsmiddelenindustrie, bakkers, laboratoria
Eiwitten en enzymen (vervolg)	Bromeline ('meat tenderiser')	Farmaceutische en voedingsmiddelenindustrie
	Bacillus subtilis enzymen (alcalase en savinase)	Zeepindustrie
	Esperase	Zeepindustrie
	Fytase	Veevoederindustrie
	Ei-eiwit	Voedingsmiddelenindustrie
	Polysacheriden	Acacia (arabische gom)
Guar gom (cypamopsis tetragonolobus)		Farmaceutische en voedingsmiddelenindustrie, tapijtmakers

	Karaya	Kappers, drukkerijen
Allergenen met laag molecuulgewicht (LMG)		
METALEN (ZOUTEN)	Platinumzouten (vnl halides)	Metaalwerkers, lassers, katalysatoren productie
	Kobalt	Metaalwerkers, lassers, diamantslijpers
	Nikkelzouten (vnl sulfaten)	Metaalwerkers, lassers
	Chroomzouten	Metaalwerkers
Anhydriden	Ftaalzuuranhydride (PA)	Plastic-, kunststof-, en farmaceutische industrie
	Methyl-tetrahydroftaalzuur anhydride (MTHPA)	Kunststofindustrie (epoxyharsen)
	Trimellietzuur anhydride (TMA)	Plastic-, kunststof-, verf-, papier en textielindustrie (epoxyharsen, PVC, vulstof)
	Tetrachloorftaalzuur anhydride (TCPA)	Kunststofindustrie (alkyde, epoxyharsen)
	Hexahydroftaalzuur anhydride (HHPA)	
	Himic anhydride (HA)	Brandvertragers
	Pyromellietzuur dianhydride	Kunststofindustrie (epoxyharsen)
Isocyanaten	2,4- en 2,6-tolueen diisocyanaat (TDI)	Electronica-, rubber-, kunststof-, metaal- en schuimindustrie, spuiterijen
	Methyleen difenyldiisocyanaat (MDI)	Electronica-, rubber-, kunststof-, metaal- en purschuimindustrie, spuiterijen
	Hexamethyleen diisocyanaat (HDI)	Spuiterijen
	Naftaleen diisocyanaat (NDI)	Spuiterijen
	Isoferon diisocyanaat (IPDI)	Spuiterijen
Amines	ETHYLEEN DIAMINE (EDA)	Fotografische, plastic-, rubber- en vernisindustrie, cosmeticaproducten
	Hexamethyleentetramine	Vernisindustrie, cosmeticaproducten
	Mono-ethanolamine	Cosmeticaproducten
	3-dimethylaminopropylamine	o.a. productie van ski's

	Piperazine dihydrochloride	Farmaceutische en chemische industrie
	N-methylmorpholine	
Amines (vervolg)	p-fenyleen diamine	Botindustrie, kappers
Acrylaten	Alkyl cyanoacrylaten	Lijmindustrie
	Methyl-methacrylaat	Gezondheidszorg (o.a. tandheeltechnici), cosmeticaproducten
ALLERGENEN VAN BOMEN (HOUTSTOF)	Western red cedar (picaatzuur)	Zagerijen, houtbewerkers, meubelmakers
	Eastern white cedar	Zagerijen, houtbewerkers, meubelmakers
	Colofonium	Lassers, electronica-industrie
	Andere boomsoorten (o.a. fernambouc, cedar, spar?)	Zagerijen, houtbewerkers, meubelmakers
FARMACEUTISCHE PRODUCTEN	Antibiotica (o.a. penicillines, cephalosporines, fenylglycinezuur chloride, spiramycine)	Farmaceutische industrie, gezondheidszorg, intensieve veehouderij?
	Overige farmaceutica (o.a. psyllium, ipecacuanha, cimethidine, opiaten)	Farmaceutische industrie, gezondheidszorg
OVERIGE	Desinfectantia (o.a. glutaaraldehyde, chloramine T)	Schoonmakers, gezondheidszorg, varkensboeren
	Azadicarbonamide	Plastic-, en rubber-industrie
	Diazoniumzout	Producenten van fotokopieerpapier
	Reactieve kleurstoffen (azoquinon, anthroquinon, methylblauw, blackGR)	Textielindustrie
	Persulfaat	Chemische industrie, kappers

Bijlage 2 Overzicht van agentia en werksituaties die in verband zijn gebracht met het optreden van irriterend beroepsastma

- Chloor en chloorhoudende verbindingen
- Schoonmaakmiddelen
- Cementstof
- Verbrandingsrook
- Bestrijdingsmiddelen (metam-natrium, methylbromide, pyrethroiden)
- Passief roken
- Dieseluitlaatgassen
- Glutaaraldehyde, formaldehyde
- Ammoniak
- Gecombineerde blootstelling binnen intensieve veehouderij
- Gecombineerde blootstelling in potrooms bij aluminiumbereiding
- Waterstofdisulfide
- Zwavel dioxide
- (Di)isocyanaten
- Azijnzuur
- Lasdampen
- Chloorfluorcarbonverbindingen
- Fosforzuur
- Fosgeen, fosfine

Bijlage 3 Arbeidsanamnese

(Overgenomen uit NVAB richtlijn astma en COPD 2003)

1. Werk en werkprocessen

Wat voor werk doet u precies?

Wat wordt er gemaakt op het werk/wat houdt het werk precies in ?

Beschrijf stap voor stap het werkproces, vanaf begin (welk materiaal) tot laatste stap (eindproduct).

Is het een gesloten of open systeem?

Is het systeem op bepaalde tijden open , Bijvoorbeeld bij monstername, mixen, onderhoud of als gevolg van het optreden van lekken?

Bij welke handelingen/werkzaamheden worden de klachten erger?

2. Blootstellinggegevens

Ziet u stof of mist in de lucht? Kunt u nabijgelegen objecten scherp/helder zien?

Komt er aan het einde van de dag stof mee met neussnuiten of in het slijm bij hoesten?

Is er een sterke geur waarneembaar? Zo ja, gaat deze dan weg?

Hebt u direct huidcontact met de materialen die u gebruikt?

Is er op uw werkplek een raam of andere vorm van ventilatie?

Bevindt uw huidige werkplek zich in een ruimte, die daarvoor ook speciaal werd ontworpen?

3. Algemene hygiëne

Hoeveel medewerkers werken er op uw werkplek?

Heeft iemand anders ook klachten tijdens het werk? Bij welk soort werk?

Wordt er op de werkplek gerookt?

Draagt u bedrijfskleding? Blijft deze op de werkplek achter?

4. Tijds klachten en blootstelling

Nemen de luchtwegklachten toe tijdens de werkdag en werkweek?

Treden de klachten vooral 's avonds en 's nachts op?

Treedt herstel op tijdens vrije dagen?

Is er bij werken in ploegendienst verschil in klachten tussen ochtend- middag- en nachtdienst?

Is er recent iets veranderd in werkprocessen of gebruikte producten?

Zijn de klachten begonnen na (een incident met) hoge blootstelling aan een luchtwegprikkelende stof?

5. Adembescherming

Is enige vorm van adembescherming beschikbaar voor gebruik op de werkplek?

Welk type is dit? Wegwerpmateriaal? Met een verwisselbaar filter?

Als het met verse luchtvoorziening is, hoe vindt dan de verse lucht toevoer plaats?

6. Specifieke blootstelling

Heeft u ooit gebruik gemaakt van tweecomponentenproducten die gemengd dienen te worden, juist voordat ze hard werden?

Heeft u ooit gewerkt met acrylaten, epoxy-verbindingen of isocyanaten?

Heeft u gewerkt met isolatiemateriaal, hittebestendig materiaal, zand of schuurmiddelen?

Is er stof, rook of andere blootstelling op het werk of thuis aanwezig, waar we het niet over hebben gehad, maar die volgens u mogelijk wel van belang kan zijn?

Uit te breiden naar arbeidsverleden, bijbanen, klussen thuis, specifieke hobby's en woonomgeving.

Bijlage 4 Piekstroommetingen

(Overgenomen uit NVAB richtlijn astma en COPD 2003)

Instructies piekstroommetingen

- De bedrijfsarts vraagt de patiënt om minstens 4x per dag te blazen ('s ochtends na het opstaan, bij aanvang werk, direct na het werk, 's avonds voor het slapen en op het moment dat men klachten heeft) gedurende in totaal 4 weken.
- Bij voorkeur meten gedurende twee weken op de werkplek en twee weken er vandaan.
- Elk meetmoment bestaat uit 3 keer blazen en de hoogste waarde voor de piekstroom wordt genoteerd.
- De twee beste waarden mogen niet meer dan 20l/min verschillen.
- Daarnaast wordt aan elke patiënt gevraagd, een dagboek bij te houden. In dit dagboek noteert men of men werkt, klachten en medicijngebruik.
- Het medicijngebruik moet, indien mogelijk, stabiel gehouden worden om de invloed van veranderd medicijngebruik op de piekstroommetingen te vermijden. Gebruik zo nodig alleen een luchtwegverwijder.

Interpretatie piekstroommetingen

- Let op veranderingen in het verschil tussen het dagmaximum en dagminimum (dagamplitudo).
- Let op de daling van de piekstroom tijdens de werkdagen.
- Let op veranderingen van de gemiddelde piekstroom, dagmaximum en dagminimum gedurende de expositiedagen en expositievrijedagen.
- Toename van de amplitudo (>20%) en een daling van > 20% tijdens werkdagen zijn suggestief voor werk gerelateerd astma.
- Bij door het werk verergerend astma treedt na stoppen van de blootstelling doorgaans sneller herstel van de piekstroom op dan bij immunologisch beroepsastma.

Bijlage 5: Methodologische kwaliteit van studies en niveau van bewijskracht van de conclusies

Tabel 5.1 Indeling van methodologische kwaliteit van studies naar schade of bijwerkingen, etiologie en prognose

A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoek van A2 niveau
A2	Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten
B	Prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen

Tabel 5.2 Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

Niveau	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van A1 niveau of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2 <i>Het is aangetoond dat...</i>
2	Eén onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerd onderzoeken van niveau B <i>Er is sterk bewijs dat</i>
3	Eén onderzoek van niveau B <i>Er is matig bewijs dat...</i> of Eén onderzoek van niveau C <i>Er is beperkt bewijs dat...</i>
4	Mening van deskundigen <i>Binnen de registratierichtlijnen commissie is consensus over...</i>