



# Achtergronddocument

Bij de registratierichtlijn J001 voor werkgerelateerde  
rhinitis



Nederlands Centrum  
voor **Beroepsziekten**

# Achtergronddocument

Bij de registratierichtlijn J001 voor werkgerelateerde rhinitis

## I Inleiding

### Definitie en classificatie

Werkgerelateerde rhinitis omvat rhinitis welke door het werk ontstaat (Beroepsrhinitis = occupational rhinitis) en reeds bestaande rhinitis die door het werk verergert (Work Exacerbated Rhinitis (WER)). Werkgerelateerde rhinitis gaat vaak samen met klachten van de neusbijholten (sinusitis) en slijmvliezen van de ogen (conjunctivitis).

Beroepsrhinitis is een door een ontstekingsreactie veroorzaakte aandoening van de neus en wordt gekarakteriseerd door intermitterende of persisterende symptomen zoals neusverstopping, niezen, neusuitvloed en jeuk. De ontstekingsreactie kan een uiting zijn van een allergische rhinitis door blootstelling op de werkplek aan allergenen van een hoogmolecuul gewicht (HMG-agentia) of laagmolecuul gewicht (LMG-agentia). Zij kan echter ook ontstaan na eenmalige of herhaalde hoge blootstelling aan irritantia (Reactive Upper Airways Disease Syndrome (RUDS) of irritant-induced werkgebonden rhinitis).<sup>7,44</sup>

Beroepsrhinitis door HMG-allergenen gaat vaak vooraf aan het ontstaan van beroepsastma door deze categorie allergenen.

Evenals bij de classificatie van beroepsastma onderscheidt men ook bij rhinitis door het werk verergerende rhinitis. Dit is al bestaande rhinitis, die verergert of weer opflikkert door blootstelling op het werk aan een divers aan tal prikkels zowel chemische (geurstoffen, irritantia, stof, rook), fysische (temperatuurveranderingen) als psychische. Strikt genomen is hier echter geen sprake van door het werk geïnduceerde rhinitis en hoort het niet als beroepsrhinitis, maar als werkgerelateerde rhinitis gemeld te worden.

Literatuur over werkgerelateerde rhinitis heeft meestal betrekking op allergische beroepsrhinitis. In dit achtergronddocument staat die dan ook centraal.

Om de methodologische kwaliteit van de individuele studies en de bewijskracht van de conclusies die ten aanzien van werkgerelateerde rhinitis zijn geformuleerd aan te geven, is gebruik gemaakt van de 'Levels of evidence' classificatie van het CBO<sup>5</sup> (zie bijlage 2).

### Belangrijkste risicoberoepen en blootstellingen voor beroepsrhinitis

Met het optreden van werkgebonden rhinitis moet vooral rekening worden gehouden in sectoren en beroepen waarin blootstelling mogelijk is aan allergenen van een hoogmolecuul gewicht (HMG-agentia) zoals in de sector meelverwerking (bakkers), voedselindustrie, wasmiddelenindustrie, land- en tuinbouw, veeteelt en diervverzorging, humane en veterinaire gezondheidszorg. HMG (Hoog Moleculair Gewicht) zijn doorgaans allergenen van dierlijke of plantaardige oorsprong.

Allergenen van een laagmolecuul gewicht (LMG-agentia) zijn doorgaans synthetisch bereid (isocyanaten, acrylaten, persulfaten, geneesmiddelen) of van anorganische oorsprong (metaal(zouten)), maar kunnen ook van natuurlijke producten afkomstig zijn (hout). Blootstelling aan LMG-agentia is mogelijk in een breed scala aan beroepen en sectoren (kapper, tandheeskunde, autospuiters, stoffeerder, houtbewerker, botenbouw).

Aan het ontstaan van irritant-induced rhinitis gaat meestal een accidentele hoge blootstelling vooraf zoals die zich kan voordoen na een incident in bijvoorbeeld een zwembad met een piekbelasting aan chloor.

## II Diagnostiek rhinitis

## Rhinitis algemeen

Strikt genomen betekent rhinitis een ontsteking van de nasale mucoze slijmvliezen<sup>1,46</sup>. Een meer praktische omschrijving van rhinitis is een heterogene groep van neusaandoeningen gekarakteriseerd door één of meerdere van de volgende symptomen: niezen, nasale pruritis, rhinorrhoe en nasale congestie. Rhinitis gaat vaak gepaard met sinusitis, die verantwoordelijk is voor pijn of druk in het aangezicht. De oorzaken van rhinitis kunnen worden verdeeld in allergische, niet allergische, infectieuze, hormonale, werkgerelateerde of overige oorzakelijke factoren. Allergische rhinitis is de meest voorkomende type van chronische rhinitis. Toch heeft 30-50% van de chronische rhinitis geen allergene oorzaak.

In het kader van dit achtergronddocument worden de allergische en hyperreactieve rhinitis (of vasomotore rhinitis) uitgebreider besproken.

## Allergische rhinitis

Pathofysiologie: Bekende allergenen zijn: proteïnen en glycoproteïnen in airborne fecale deeltjes van de huismijt, residu van kakkerlakken, huidschilfers van dieren, schimmels en pollen. Ook kunnen allergische reacties worden veroorzaakt door chemicaliën met een laagmolecuul gewicht doordat deze als haptene binden met proteïnen in de luchtwegen om zo een compleet allergeen te vormen. Macrophagen presenteren de allergenen aan specifieke T-lymfocyten. Deze geactiveerde T-cellen laten een aantal interleukinen en andere cytokinen vrij wat aanleiding geeft tot een cascade van reacties die leiden tot een lokale en systemische IgE productie door plasma cellen, chemotaxis en inflammatie van ontstekingscellen.

Vroege allergische reactie: Na inhalatie van een allergeen wordt het allergeen bij gesensibiliseerde personen binnen enkele minuten herkend door IgE op mestcellen en basofiele cellen en veroorzaakt degranulatie met vrijkomen van histamine en tryptase en aanmaak van mediators. De mediators zorgen voor plasmalekkage en dilatatie van arterioveneuze anastomoses leidend tot oedeem en ophoping van bloed in de caverneuze sinussen en occlusie van de nasale passage. Mediators stimuleren tevens de mucusecretie. Histamine geeft vooral pruritis, rhinorrhoe en niezen, leukotriënen en prostaglandines D2 leiden waarschijnlijk meer tot nasale congestie.

Late allergische reactie: Mediators en cytokinen die vrijkomen bij de vroege allergische reactie initiëren een cascade aan reacties die in de volgende 4-8 uur aanleiding geven tot de late allergische reactie. Klinisch is de reactie vergelijkbaar met de vroege reactie al is er vaak meer sprake van nasale congestie.

Priming effect: Bij herhaalde blootstelling wordt de hoeveelheid allergeen die noodzakelijk is om een vroege reactie te veroorzaken kleiner. Tevens is het priming effect geassocieerd met een mucosale hyperreactiviteit voor niet antigene triggers als sterke geuren en sigarettenrook.

## Hyperreactieve rhinitis

Hyperreactieve rhinitis verwijst naar nasale symptomen die ontstaan in reactie op omgevingsfactoren als veranderingen in temperatuur of relatieve vochtigheid, geuren van parfums of reinigingsmiddelen, passief roken, alcohol, seksuele opwinding en emotionele factoren. Deze hyperreactiviteit voor specifieke triggers kan ook ontstaan bij een allergische rhinitis. Er is geen bewijs dat hyperreactieve rhinitis wordt veroorzaakt door een toegenomen efferente zenuwactiviteit naar de bloedvaten in het neusslijmvlies. De aanwezigheid van hyperreactieve rhinitis ligt aan de basis van het ontstaan van door het werk verergerende rhinitis.

## Differentiaal diagnose

Infectieuze rhinosinusitis

Een acute virale bovenste luchtweginfectie presenteert zich met nasale en algemene symptomen (koorts, myalgie en malaise). Pruritis is meestal niet aanwezig en de symptomen verdwijnen binnen 7-10 dagen. Acute en chronische bacteriële sinusitis is op klinische gronden vaak moeilijk te onderscheiden van rhinitis.

#### Medicijn geïnduceerde rhinitis

Medicijn geïnduceerde rhinitis kan worden veroorzaakt door locale en orale medicatie. Bekende orale veroorzakers zijn onder andere ACE remmers, bètablokkers, verschillende antihypertensiva, chloorpromazine, aspirine, andere non-steroïde anti-inflammatoire drugs (NSAID's) en orale anticonceptiva. Het gebruik van lokale alpha-adrenerge decongestiva (spray/druppels) gedurende meer dan 5-7 dagen kan een terugkeer van de nasale congestie uitlokken bij staken van het gebruik. Herhaald gebruik van intranasale cocaïne of metamfetamine kan als rebound fenomeen een nasale congestie geven en soms leiden tot septum erosie en perforatie.

#### **Mechanismen: farmacologisch, irriterend, allergen.**

##### Rhinitis ten gevolge voedsel

Genuttigde allergenen veroorzaken zelden een geïsoleerde rhinitis op IgE basis zonder betrokkenheid van andere orgaansystemen. Ethanol in bier en wijn en andere alcoholhoudende dranken kan mogelijk symptomen veroorzaken die naar men veronderstelt veroorzaakt worden door de farmacologische nasale vasodilatatie. Gustatoire rhinitis is een cholinergisch gemedieerd syndroom welke optreedt direct na het eten van voedsel, vooral bij erg warm en gekruid voedsel. Het kan voorkomen als aparte entiteit of samen met andere typen rhinitis.

##### Nasale poliepen

De prevalentie van nasale poliepen bij allergische patiënten is minder dan 5%<sup>1</sup>. Hoewel traditioneel werd aangenomen dat allergieën de oorzaak waren van nasale poliepen, is de prevalentie van allergieën bij patiënten met nasale poliepen niet verhoogd. Aspirine sensitiviteit en astma zijn in tegenstelling tot allergie wel geassocieerd met een toegenomen risico op terugkerende poliepen die herhaaldelijke chirurgische poliepectomie noodzakelijk maken.

##### Anamnese en lichamelijk onderzoek <sup>1, 46</sup>

Een volledige evaluatie van een patiënt met rhinitis moeten de volgende zaken omvatten:

Het in kaart brengen van de symptomen (bijvoorbeeld: nasale congestie, pruritis, rhinorrhoe, niezen, verminderde of afwezige reuk en eventuele klachten van sinusitis: pijn of druk in het aangezicht), het verloop van de symptomen (bijvoorbeeld: intermitterend, seizoensgebonden, het hele jaar door), identificatie van de uitlokkende factoren, de reactie op medicatie, bijkomende aandoeningen en een gedetailleerde omgevingsanamnese voor blootstellingen thuis en op het werk.

Nasale jeuk is meer suggestief voor een allergische rhinitis. Omdat allergische rhinitis vaak geassocieerd is met allergische conjunctivitis is de aanwezigheid van jeukende en tranende ogen een behulpzame indicatie dat de rhinitis van de patiënt een allergische basis heeft. Boompollen bloeien in het voorjaar, graspollen in het late voorjaar en vroege zomer en andere (on)kruiden bloeien in de late zomer en herfst.

Allergische rhinitis door een allergie voor huisstofmijt, kakkerlakken of huisdieren veroorzaakt symptomen die weinig variëren tussen de seizoenen, wat het lastiger maakt om een onderscheid te maken tussen allergische en niet allergische rhinitis.

Karakteristiek voor patiënten met een allergische rhinitis is een heldere rhinorrhoe, gezwollen conchae, en blauw of bleekachtige mucosa. Bleke of erythemateuze mucosa kunnen gezien worden in verschillende vormen van

rhinitis. Een adequaat onderzoek naar geassocieerde aandoeningen zoals sinusitis en otitis media is vereist bij patiënten met nasale ziekten.

### Diagnostische testen

Bepaling van specifieke IgE antilichamen tegen bekende allergenen door huidpriktesten of in vitro testen is belangrijk voor identificatie van specifieke allergenen om blootstelling te vermijden of immunotherapie in te kunnen zetten. Bij een continue rhinitis is de anamnese meestal onvoldoende om een onderscheid te kunnen maken tussen een allergische rhinitis en een niet-allergische rhinitis. Noch de bepaling van het totaal IgE noch het totale aantal culerende eosinofiele cellen zijn routinematig noodzakelijk voor de diagnose allergische rhinitis, beide zijn niet sensitief en specifiek voor een allergische rhinitis.

Nasale cytologie kan behulpzaam zijn bij de differentiatie tussen allergische rhinitis en andere vormen van rhinitis, zoals hyperreactieve en infectieuze rhinitis (indien de juiste procedure en kleuring is gevolgd). Over de routinematige bepaling van nasale cytologie bij de diagnostiek van rhinitis bestaat nog geen consensus.

In afzonderlijke gevallen kunnen technieken als fiberoptische nasale endoscopie, inspiratoire piekflow metingen of acoustische rhinometrie behulpzaam zijn bij het in kaart brengen van de luchtwegfunctie van een patiënt met rhinitis.

## III Epidemiologie en oorzakelijke blootstellingen (belangrijkste)

In de algemene bevolking is de prevalentie van allergische rhinitis en hyperreactieve rhinitis naar schatting 150-200 per 1000 personen per jaar.<sup>3</sup> In de huisartsenregistratie is de prevalentie van allergische rhinitis 25 per 1000 mannen en 31 per 1000 vrouwen per jaar.<sup>3</sup> Allergische rhinitis komt voornamelijk voor tussen 5 en 45 jaar, met een piek tussen 15 en 24 jaar.<sup>3</sup> De incidentie is de laatste 20 jaar verdubbeld.

De prevalentie van werkgebonden allergische rhinitis wordt erg verschillend aangegeven afhankelijk van de criteria die gebruikt worden voor de diagnose, de geografische locatie en de aard van het beroep. Er zijn enkele studies die een prevalentie geven op basis van specifieke inhalatietesten. In een studie uitgevoerd bij universiteitsmedewerkers met blootstelling aan laboratoriumdieren was de zelfgerapporteerde prevalentie 42%, de prevalentie van waarschijnlijke beroepsgebonden allergische rhinitis (symptomen en positieve huidpriktest) 15% en de bevestigde diagnoses beroepsgebonden allergische rhinitis met een specifieke provocatietest 6%. Hieruit blijkt de lage specificiteit van symptoomvragenlijsten bij werkgebonden allergische rhinitis.<sup>8</sup>

In de Finse beroepsziekteregistratie zijn dierlijk epitheel, vooral huidschilfers van koeien, graan en graanmeel de oorzaak van 2/3 van de nieuwe gevallen van beroepsrhinitis en astma<sup>4</sup>. In de laatste jaren neemt het aandeel van beroepsziekten door voorraadmijten in Finland duidelijk toe door verbeterde diagnostiek. De blootstellingsituatie in Finland kan echter niet als maatgevend voor die in Nederland gezien worden.

Het relatieve risico op beroepsrhinitis bij verschillende beroepen is door Hytonen<sup>16</sup> berekend over het aantal meldingen in Finland van 1986 tot 1991 (diagnose gesteld op basis van symptomen, huidpriktest, IgE bepaling en provocatietests) als een leeftijdgestandaardiseerd relatief risico (SRR). Het hoogste risico op beroepsrhinitis werd gevonden bij pels en bont werkers/handelaren (SRR=30,0). Gevolgd door bakkers en fokkers (SRR=22,0), voedselindustrie werkers, veeartsen, boeren en assemblagemedewerkers van elektronica. Botenbouwers hadden ook een verhoogd risico met een SRR tussen 7,3 tot 13,0.

Bij mannen lag de hoogste incidentie op de leeftijd van 25-29 jaar, bij vrouwen neemt de incidentie geleidelijk toe met de leeftijd met een piek bij 40-44 jaar. Beroepsrhinitis ontstaat op een jongere leeftijd dan beroepsgebonden astma wat suggereert dat rhinitis vaak voorafgaat aan astma.<sup>16</sup>

Bij een studie onder 2.044 personen werd een verhoogd risico op het ontwikkelen van werkgebonden niet infectieuze rhinitis gevonden bij mannen met een beroepsgebonden blootstelling aan houtstof, textielstof en rook: RR 2,5 (95% BI 1,5-4,1), snel drogende lijmen en verfverharders RR 2,3 (95% BI 1,2-4,3) en bij vrouwen met een blootstelling aan papierstof (RR 2,0 95% BI 1,5-2,9) en textielstof. Schoonmakers hadden in vergelijking met de rest van de populatie een verhoogd risico op niet-infectieuze rhinitis. Roken werd geassocieerd met een toegenomen risico op niet-infectieuze rhinitis voor zowel vrouwen als mannen RR 1,6 (95% BI 1,4-2,0).<sup>25</sup>

In Britse, Canadese en Poolse cohort studies zijn de beroepsgebonden rhinoconjunctivitis symptomen in 32-40% van de patiënten, blootgesteld aan laboratoriumdieren, van allergische origine. Bij patiënten die waren blootgesteld aan meel kon dit slechts in 10% van de gevallen vastgesteld worden.<sup>33-37</sup>

### Allergenen met een hoogmolecuul gewicht (HMG-allergenen)

#### Latex

Een onderzoek naar de prevalentie van latexallergieën in een Frans universiteitsziekenhuis bij het gebruik van gepoederde latex handschoenen gaf de volgende resultaten: 16,4% van de medewerkers hadden contact dermatitis, rhinitis werd gemeld door 12,1%, contact urticaria door 5,2 % en bronchiale symptomen door 1,1%. Sensibilisatie werd gevonden bij 7,1% van de medewerkers, in units met een groter gebruik aan latex handschoenen was het percentage gesensibiliseerden 11,3%. Sensibilisatie was geassocieerd met atopie en mate van blootstelling.<sup>21</sup>

In een onderzoek in een Zwitsers ziekenhuis werd een significante associatie tussen respiratoire- en huidklachten gevonden en de blootstelling aan latex. Atopie was significant geassocieerd met een sensibilisatie voor latex RR 10,3 (95% BI 4,0-26,6).<sup>22</sup>

In een Italiaans onderzoek werden bij gezondheidszorgwerkers met latexblootstelling bij 2,2% klachten van astma en rhinitis gevonden. Er werden significante relaties gevonden met: positieve huidpriktesten op latex RR 11,89 (95% BI 6,4-22,2), persoonlijke atopie RR 2,15 (95% BI 1,47-3,12), familiale atopie RR 2,12 (95% BI 1,48-3,03), positieve huidpriktesten op geassocieerde fruitsoorten (aardappel, tomaat, kastanje, banaan, kiwi) RR 2,01 (95% BI 1,16-3,46). Er bleek echter geen associatie met priktesten met reguliere inhalatie allergenen te zijn.<sup>23</sup>

#### Glastuinbouw.

Vooraf Nederlandse onderzoeken laten zien dat de prevalentie van sensibilisatie en werkgerelateerde klachten van vooral de bovenste luchtwegen hoog is bij werknemers die in de glastuinbouw werkzaam zijn, bijvoorbeeld in de paprika- of chrysantenteelt.

Groenewoud et al (2002) vonden in een dwarsdoorsnede onderzoek bij 53.8% van de onderzochte werknemers (n=472) werkgerelateerde klachten (rhinitis, conjunctivitis) en bij 35.4% sensibilisatie voor de paprikaplant; in 90% van de gevallen voor de paprikapollen.<sup>42</sup>

Bij een onderzoek in de chrysantenteelt bleek 20.2% gesensibiliseerd te zijn voor chrysantenpollen en gaf 56.7% werkgerelateerde klachten aan.<sup>43</sup>

Niveau 1	<p>Het is aangetoond dat er vooral in beroepen met blootstelling aan allergenen van een hoogmolecuul gewicht (HMG) een verhoogde kans bestaat op het ontwikkelen van een allergische rhinitis</p> <p>A2 Cullinan 1999, Cullinan 2001 Archembault 2001, Gautrin 2002, Walusiak 2004.</p> <p>B Hytonen 1997, Hellgren 2002</p> <p>C Hemery 2005, Larese 2001, Galobardes 2001, Groenewoud 2002</p>
----------	--

De incidentie van symptomen van werkgerelateerde rhinoconjunctivitis is het hoogst in de eerste 12-20 maanden van de indiensttreding van leerlingen en neemt toe met de duur van de blootstelling gedurende een 24 maandenperiode.<sup>33,34,37</sup> Langere latente periodes komen voor; bij bakkers<sup>38</sup> zijn bij een vervolgonderzoek van 10 jaar latente periodes beschreven van 7,3 jaar.

Niveau 1	<p>Het is aangetoond dat de incidentie van beroepsgebonden rhinitis het hoogst is in de eerste twee jaar van de blootstelling.</p> <p>A 2 Cullinan 1999, Cullinan 2001, Gautrin 2001, Walusiak 2004</p>
----------	---

Dosis response relaties zijn tussen de blootstelling aan alpha-amylase, rat urine aeroallergenen en werkgerelateerde oog/neusklachten in longitudinale studies aangetoond.<sup>7</sup>

### Allergenen met een laagmolecuul gewicht (LMG-allergenen)

#### Isocyanaat

Isocyanaat is een bekend laagmolecuul gewicht allergeen (LMG) dat beroepsastma kan veroorzaken. Naast IgE spelen bij een LMG allergie meestal andere immunopathogenetische mechanismen een rol.<sup>7</sup>

Park et al<sup>20</sup> vonden bij 48,8% van de patiënten met isocyanaat astma rhinitis symptomen.

In vergelijking met astma lijkt rhinitis minder vaak voor te komen bij blootstelling aan LMG agentia dan bij blootstelling aan HMG agentia.<sup>26</sup>

#### Zure anhydriden

In een prospectieve studie naar oog- en luchtwegklachten in relatie met organische zure anhydride (LMG) blootstelling zijn de gevonden incidenties voor klachten van oog, neus, pharynx en lagere luchtwegen respectievelijk 91, 64, 46 en 31 per 1000 persoonsjaren.<sup>11</sup> De drempelwaarde waarbij er geen gezondheidsrisico's zijn is niet te bepalen, er is wel een significante dosis effectrelatie. Roken en atopie zijn onafhankelijke risicofactoren voor symptomen. IgE sensibilisatie is een onafhankelijke risico factor voor oog, pharynx klachten en neuslopen /niezen. Er is een korte latentietijd met een piek in het optreden van gezondheidsklachten in de eerste twee jaar. Langere latentietijden (meerdere jaren) komen voor. De latentietijd voor de verschillende gezondheidsklachten verschilt niet. Het immunologisch mechanisme van ontstaan van luchtwegklachten bij blootstelling aan organische zure anhydride is niet geheel bekend. Slechte een fractie van de symptomatische medewerkers zijn specifiek IgE positief<sup>11</sup>.

Voor een overzicht van de belangrijkste allergenen (HMG en LMG) zie bijlage 1.



## Drempelwaarden voor allergenen

Theoretisch gezien is het aannemelijk dat er een drempelwaarde bestaat waaronder geen allergische sensibilisatie optreedt. Dit niveau ligt naar alle waarschijnlijkheid erg laag. Voor de meeste beroepsallergenen kon tot nu toe nog geen drempelwaarde worden vastgesteld, deels omdat de meetmethoden daartoe tekort schieten<sup>45</sup>. Eenmaal gesensibiliseerd is de concentratie waarbij klachten optreden nog lager dan die welke er nodig is om tot sensibilisatie te komen.

## Irritantia

De schadelijke effecten van blootstelling aan irriterende gassen op het risico van beroepsgebonden rhinitis is gedocumenteerd bij werknemers blootgesteld aan ozongas in pulpfabrieken in Zweden. Het risico op niet-infectieuze rhinitis bij zelfgerapporteerde blootstelling aan ozongas was groter bij blekerij werknemers blootgesteld aan ozon in vergelijking met niet-blootgestelden. RR 3,4 (95% BI 1,3-8,7).<sup>8</sup>

De schadelijke effecten van incidentele blootstelling aan hoge concentraties chloor op de lage luchtwegen zijn bekend als reactive airway dysfunction syndroom (RADS). In Canada is onderzoek is gedaan naar de reactive upper airway dysfunction syndrome (RUDS) bij werknemers met risico op incidentele blootstelling aan hoge concentraties chloor. Na 1 incident bedroeg het RR op rhinitis 3,1 (95% BI 1,3-7,5) ten opzichte van niet-blootgestelden. Na 2 of meer incidenten liep het RR op naar van 6,2 (95% BI 1,1-35,8). In deze studie bleken mensen met atopie een RR van 5,5 (95% BI 2,2-10,8) te hebben.<sup>10</sup>

Shusterman et al<sup>13</sup> zagen na chloor inhalatie nasale congestie bij personen met allergische rhinitis zonder mestcel degranulatie. Deze studie benadrukt dat personen met een allergische rhinitis meer sensitief zijn voor beroepsmatige blootstelling aan irritantia, zelfs bij sub-toxische niveaus in vergelijking met controle personen zonder rhinitis.

<b>Niveau 2</b>	Er is sterk bewijs dat recidiverende en/of incidentele blootstelling aan hoge concentraties ozon of chloor chronische rhinitis kan veroorzaken.
A2	Leroyer 1999 B Hoffman, 2004

## IV Werkgerelateerde diagnostiek

Naast de anamnese die aanwijzingen moet geven voor een verband in de tijd tussen de blootstelling op het werk en het optreden van klachten, zijn er specifieke testen voor het stellen van de etiologische diagnose bij verdenking op een allergische reactie.

Een aantal van deze onderzoeken, zoals de RAST en Phadiatop, kan door de bedrijfsarts zelf aangevraagd worden, maar doorgaans vinden zij plaats na verwijzing naar de tweede resp. derde lijn.

### RAST

Met de RAST wordt in het serum allergeen specifiek IgE bepaald. De u

Tabel 1 Indeling in klassen na bepaling specifiek IgE met RAST

RAST rating	IgE niveau (KU/L)	
0	< 0.35	Afwezig of niet detecteerbaar allergeen specifiek IgE
1	0.35 - 0.69	Laag niveau van allergeen specifiek IgE
2	0.70 - 3.49	Gematigd niveau van allergeen specifiek IgE
3	3.50 - 17.49	Hoog niveau van allergeen specifiek IgE
4	> 17.50	Erg hoog niveau van allergeen specifiek IgE

### Phadiatop

Met de Phadiatoptest wordt de aanwezigheid van antistoffen tegen boom-, gras-, kruidpollen, schimmels, huisstofmijt en epidermale producten van kat, hond, en paard nagegaan met dezelfde techniek als bij de RAST. De uitslag is positief of negatief zonder nadere specificatie.<sup>3</sup> Van het totaal (ongeacht de indicatie) aangevraagde Phadiatop-testen blijkt 50% negatief. Een negatieve testuitslag maakt aanvullende RAST-testen overbodig. In een onderzoek van 365 patiënten met chronische of recidiverende neusklachten was de voorspellende waarde van de Phadiatop voor een positieve RAST 97% en voor een negatieve RAST 95%. RAST testen en huidtesten zijn min of meer gelijkwaardig waar het gaat om de klassieke inhalatieallergenen<sup>3</sup>. Dit betekent echter nog niet dat dit ook opgaat voor de meer specifieke beroepsallergenen.

### Huidpriktest

Bij de huidpriktest wordt op gestandaardiseerde wijze een mogelijke allergie onderzocht met oplossingen van inhalatie-allergenen. Ter controle wordt getest met het oplosmiddel van de allergenen (negatieve controle) en met een histamine bevattende oplossing (positieve controle). De testuitslag is positief wanneer de diameter van de zwelling (kwaddel) groter is dan de helft van de histaminecontroletest. De test is niet geschikt bij eczeem, positieve dermatografie of sterke pigmentatie. Gebruik van antihistaminica maakt de uitslag van de huidpriktest onbetrouwbaar. Gezien de beperkte houdbaarheid en de vereiste routine is uitvoering van de huidpriktesten in eigen beheer vooral geschikt indien frequent gebruik gemaakt wordt van de huidtesten. In een onderzoek in de huisartsenpraktijk bij 92 patiënten met een atopische aandoening bleken huidtesten vooral geschikt om IgE afhankelijke reacties uit te sluiten en minder om deze aan te tonen.<sup>3</sup>

### Nasale provocatie test (NPT)

Er is geen standaard voor de uitvoering van de nasale provocatie test (NPT).

Bij de NPT wordt een anterieure rhinoscopie gedaan waarbij de rhinorhoea en nasale mucosa blokkade voor beide neusgaten wordt gescoord (zie tabel 2). De verandering in nasale status score na de provocatie wordt berekend en wordt positief bevonden bij een verandering van minimaal 4 punten.<sup>2</sup> Een NPT wordt eigenlijk alleen maar uitgevoerd in gespecialiseerde centra.

De NPT heeft vooral waarde bij symptomen van een directe allergische reactie en weinig waarde bij het vaststellen van niet allergische beroepsgebonden rhinitis.

Tabel 2: De score van nasale blokkade en rhinorrhoe

<b>Rhinorrhoe</b>	
0:	Droge nasale mucosa
1:	Licht vochtige mucosa
2:	Enige muceuse collectie op de bodem van de neusholte
3:	Muceuse druppels uit de neus
<b>Zwelling van de mucosa</b>	
0:	Geen zwelling (kraakbeen configuratie van de inferieure turbinator wordt gezien)
1:	Lichte mucosa zwelling van de inferieure turbinator
2:	Matige mucosa zwelling (bij afwezigheid van septum deviatie, de inferieure turbinator is dicht bij het septum)
3:	De nasale holte is (bijna) geheel geobstrueerd

### Nasale luchtwegweerstand (NAR) bij NPT

Voor en na NPT wordt de inspiratoire nasale luchtwegweerstand (NAR) gemeten. Hytönen<sup>2</sup> adviseert in een onderzoek waarbij de resultaten van NPT bij patiënten en controles worden vergeleken met de resultaten van een score middels rhinoscopie, een visuele analoge schaal en de NAR, om een toename van de NAR met 50% als relevant aan te nemen. Rhinomanometrie vraagt actieve medewerking van de patiënt

### Nasale lavage bij NPT

Bij nasale lavage kunnen na provocatie mestcel tryptase, eosinophilic cationic protein (ECP), cytokines en markers voor vasculaire permeabiliteit worden gemeten. Palczynski<sup>29</sup> toonde verhoogde waardes aan van een aantal van deze markers bij chloramine-T geïnduceerde astma en rhinitis in vergelijking met controles. Dezelfde bevindingen werden gevonden bij laboratoriumdierwerkers<sup>31</sup>. Bij Zweedse bakkers met rhinitis waren de markers na nasale lavage niet anders dan bij controles. Dit werd geweten aan gebrek aan sensitiviteit van de methode bij te lage blootstelling in plaats van aan een gebrek aan inflammatoire response in de pathogenese.<sup>30</sup>

### Acoustische rhinometrie bij NPT

Bij acoustische rhinometrie worden gereflecteerde geluidspulsen van de neus gebruikt om de structuur en het volume van de neusholte te bepalen.<sup>15</sup> Het is een reproduceerbaar, individu onafhankelijke methode om de nasale congestie te meten. Een Deense studie<sup>32</sup> toonde goed reproduceerbare waarden aan. Echter de grote spreiding van normaal waarden maakt haar vooral geschikt voor evaluatie binnen individuen<sup>32</sup> (intra individuele variatie < inter individuele variatie).

## Provocatie-onderzoek op de werkplek

Provocatie-onderzoek op de werkplek speelt een belangrijke rol bij de diagnostiek van beroepsastma. Met betrekking tot werkgebonden rhinitis is hier minder ervaring mee, maar de parameters die gehanteerd worden bij klinische neusprovocatie kunnen in principe ook ingezet worden voor de evaluatie van het effect van de natuurlijke provocatie.

## Bespreking etiologische diagnostiek bij allergische rhinitis

Bij de voorspellende waarde van de diverse testen is een aantal opmerkingen te plaatsen.

Zo verwees Brouwers<sup>12</sup> in zijn studie naar een onderzoek naar de mogelijkheden om de uitslag van de huidpriktest te voorspellen middels een gestructureerd interview. De negatieve voorspellende waarde bleek duidelijk beter dan de positief voorspellende waarde bij onderzoek naar allergie voor bekende luchtwegallergenen.

Räsänen<sup>4</sup> heeft een vergelijkend onderzoek gedaan naar de immunologische testen bij beroeps astma en rhinitis. Hierbij werd de NPT als gouden standaard gebruikt. De onderzoekspopulatie bestond uit 16 patiënten met 23 positieve NPT's en 12 controle personen (4 patiënten met verdenking op beroepsastma of rhinitis maar met een negatieve NPT en 8 patiënten met pollen allergie of seizoensgebonden rhinitis).

In tabel 3 wordt de gevonden sensitiviteit en specificiteit weergegeven.

Tabel 3 Gevoeligheid en specificiteit van een aantal testen voor de diagnose allergische rhinitis

Test	Sensitiviteit	Specificiteit
Huidpriktest	74%	89%
RAST	57%	86%
BHRT <sup>1)</sup>	78%	93%
Gecombineerd	91%	71%

<sup>1)</sup> Met BHRT test wordt de hoeveelheid histamine gemeten na contact van basophilie cellen met het allergeen. De test wordt op dit moment vrijwel niet meer uitgevoerd.

Hoewel de huidpriktesten, RAST parallelle methoden zijn om type 1 allergie te meten, geven ze vaak uiteenlopende resultaten. Mogelijke oorzaken zijn dat veel allergenen van biologische oorsprong complexe mengsels zijn van allergene moleculen en de kwaliteit van de allergeen extracten voor de verschillende testen kan variëren. Het verschil in sensitiviteit kan ook het gevolg zijn van het feit dat met de RAST circulerend IgE wordt gemeten en met de huidtest cel-gebonden IgE.

Uit onderzoek naar de validiteit van immunologische testen blijkt dat huidtesten gevoeliger zijn dan serologische onderzoeksmethoden als het gaat om aantonen van sensibilisatie voor HMG-agentia. De serologische testen zijn wel specifiek dan de huidtesten. Voor slechts enkele LMG-agentia zijn immunologische testen beschikbaar. Zowel de positief als negatief voorspellende waarde is echter beperkt.<sup>9</sup>

Hytönen<sup>2</sup> heeft een studie gedaan naar een methode van bilaterale nasale provocatie met beroepsgebonden allergenen met rhinoscopische en rhinomanometrische evaluatie van de response. Doel van het onderzoek was om de haalbaarheid te onderzoeken van actieve anterieure rhinomanometrie en visuele analoge schaal (VAS) in de diagnose van beroepsgebonden rhinitis en de resultaten van de metingen te vergelijken met veranderingen in de nasale status score (zie tabel 2 bij NPT).

Ondanks de verschillen in gemiddelde NAR (nasal airway resistance) verandering bij de verschillende groepen was er een aanzienlijke overlap tussen de groepen. Dit maakt het moeilijk een limietwaarde te bepalen vanaf waar de NPT als positief moet worden beoordeeld. De onderzoekers raden aan om een 50% verandering in luchtwegweerstand als relevant aan te nemen maar onderbouwen dit verder niet. Er is een correlatie tussen nasale status score en de VAS en NAR, zodat ook de VAS bij NPT's informatie geeft over de mate van nasale blokkade.

Bij 42 van de 93 NPT's gedaan met allergenen was er een positief resultaat. Bij huidpriktesten en RAST was dit 27 van de 93. Dit kan gedeeltelijk liggen aan de afname van de positieve reactie op huidtesten met de leeftijd. Een andere mogelijke oorzaak is dat bij beroepsgebonden rhinitis van niet standaard extracten gebruik wordt gemaakt met mogelijk vals-negatieve resultaten. Aan de nasale statusscore kan ook een te groot gewicht worden toegekend wat leidt tot vals-positieve uitslagen. Huidpriktesten en NPT's meten de reactiviteit van verschillende organen. Het is mogelijk dat een allergeen alleen een lokale nasale reactie veroorzaakt.

Het relatieve hoge percentage van positieve NPT's bij symptomatische patiënten die RAST en huidpriktest negatief zijn benadrukt het belang van provocatietesten bij de diagnostiek van werkgerelateerde aandoeningen.

Hoewel de overeenstemming van huidtesten en bloedtesten met provocatietesten bij astma en allergische rhinitis relatief goed lijken, kan de diagnose beroepsgebonden rhinitis niet gebaseerd worden op eerstgenoemde testen alleen<sup>39</sup>. De diagnose allergische beroepsrhinitis is aannemelijk bij een positieve expositie anamnese en positieve huidpriktest en/of RAST, maar vereist bevestiging met een provocatietest wanneer huidtest en/of RAST negatief zijn. (zie ook figuur 1)

Niveau 1	Een positieve uitslag op een specifieke huidpriktest of bepaling van spec-IgE is niet bewijzend voor de diagnose allergische beroepsrhinitis maar geeft wel een belangrijke aanwijzing voor de oorzaak zeker bij een positieve blootstellingsanamnese.  A2 Räsänen 1994, Vandenplas 1995
----------	--

### Werkgerelateerde diagnostiek bij rhinitis door irritantia

Bij werkgebonden rhinitis ontstaan door eenmalige of herhaalde hoge blootstelling aan irritantia bestaat niet de mogelijkheid van aanvullend etiologisch onderzoek en vormt de anamnese de enige basis voor de diagnose.

Bij het Reactive Upper Airway Dysfunction Syndrome (RUDS) treden de symptomen aansluitend of vrijwel aansluitend (uren, dagen) op aan de hoge blootstelling aan irritantia.

### Werkgerelateerde diagnostiek bij door het werk verergerende rhinitis

In een aantal gevallen biedt ook hier allergologisch onderzoek uitkomst en kan een allergie worden aangetoond voor een standaardallergeen dat ook in de werkomgeving aanwezig is.

Verder kan ook bij deze vorm van werkgerelateerde rhinitis met een *natuurlijke provocatie op de werkplek* nadere objectivering van de werkgerelateerde klachten plaatsvinden.

### V Predisponerende factoren

Een voorgeschiedenis van atopie komt frequent voor bij werknemers met werkgerelateerde rhinitis. In een overzichtsartikel worden prevalenties van 57% gemeld bij werkers met laboratorium dieren.<sup>7</sup>

Voorspellers voor werkgerelateerde nasale symptomen zijn:<sup>7</sup>

- Een positieve huidpriktest voor werk specifieke allergenen
- Een positieve huidpriktest voor veel voorkomende allergenen als graspollen
- Atopie
- Onderste en bovenste luchtwegklachten in reactie op blootstelling aan veel voorkomende allergenen
- Luchtwegsymptomen op blootstelling op aspecifieke prikkels en sterke geuren.

In de tuinbouw hebben vrouwen een 2x hoger risico op het krijgen van werkgebonden rhinitis en astma dan mannen. Zowel bij vrouwen als bij mannen is het risico op het ontwikkelen van werkgebonden risico bij jongere werknemers (<45 jaar) 2x zo hoog als bij ouderen.<sup>16</sup>

## **VI Samenhang met astma.**

### Samenhang met astma:

Recente observaties naar de relatie tussen atopie, rhinitis en astma ondersteunen het concept van de geïntegreerde luchtweg met wederzijdse beïnvloeding van ontstekingsreacties van de bovenste en onderste luchtwegen.<sup>6</sup>

### Natuurlijk beloop:

NIET-INFECTIEUZE RHINITIS DIE ONTSTAAT VOOR DE DIAGNOSE ASTMA IS STERK GEASSOCIEERD MET EEN TOEGENOMEN RISICO OP HET ONTSTAAN VAN ASTMA OP VOLWASSEN LEEFTIJD.<sup>7</sup>

<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat er is een sterke relatie bestaat tussen niet-infectieuze rhinitis en het risico op het ontstaan van astma bij volwassenen.  A2 Toren 2002, Lombardi 2001, Guera 2002
-----------------	--

ASTMA IS OMGEKEERD OOK GEASSOCIEERD MET EEN VERHOOGD RISICO OP ALLERGISCHE RHINITIS. RHINITIS VERHOOGT HET RISICO OP ASTMA MET EEN FACTOR 3 ZOWEL BIJ MENSEN MET ALS ZONDER ATOPIE EN MET EEN FACTOR 5 BIJ PATIËNTEN MET DE HOOGSTE IGE WAARDEN.<sup>41</sup>

Twintig procent van de patiënten met allergische rhinitis heeft astma, 30-60% van de astma patiënten heeft allergische rhinitis.<sup>3</sup>

In een vervolgonderzoek van 10 jaar met patiënten met een rhinitis, astma of een gemengd beeld ontwikkelde 31,8% van de rhinitis patiënten astma en 50% van de astma patiënten rhinitis.<sup>40</sup>

In een Zweeds populatie onderzoek naar, door dokters gediagnosticeerd, op volwassen leeftijd ontstane astma, werd een associatie gevonden met niet infectieuze rhinitis voor het ontstaan van de astma (RR 5,4 95% BI 4,0-7,2), met name onder rokende niet atopici (RR 9,1 95% BI 5,3-15,4).<sup>24</sup>

### **Beroepsrhinitis en astma**

De prevalentie van rhinitis (92%) en conjunctivitis (72%) klachten bij personen met werkgebonden astma verschilde niet tussen HMG en LMG agentia. Wel waren de rhinitis klachten meer uitgesproken bij HMG agentia

dan bij LMG agentia. Bij HMG agentia werd astma significant vaker voorafgegaan door rhinitis dan bij LMG agentia.<sup>17</sup>

De prevalentie van rhinitis en astma symptomen bij werkers in de katalysatorenindustrie met blootstelling aan metaalzouten als platina is respectievelijk 12% en 6,5%. Deze percentages komen overeen met gerapporteerde cijfers in studies naar vermoedelijke beroepsrhinitis en astma door LMG agentia.<sup>7</sup>

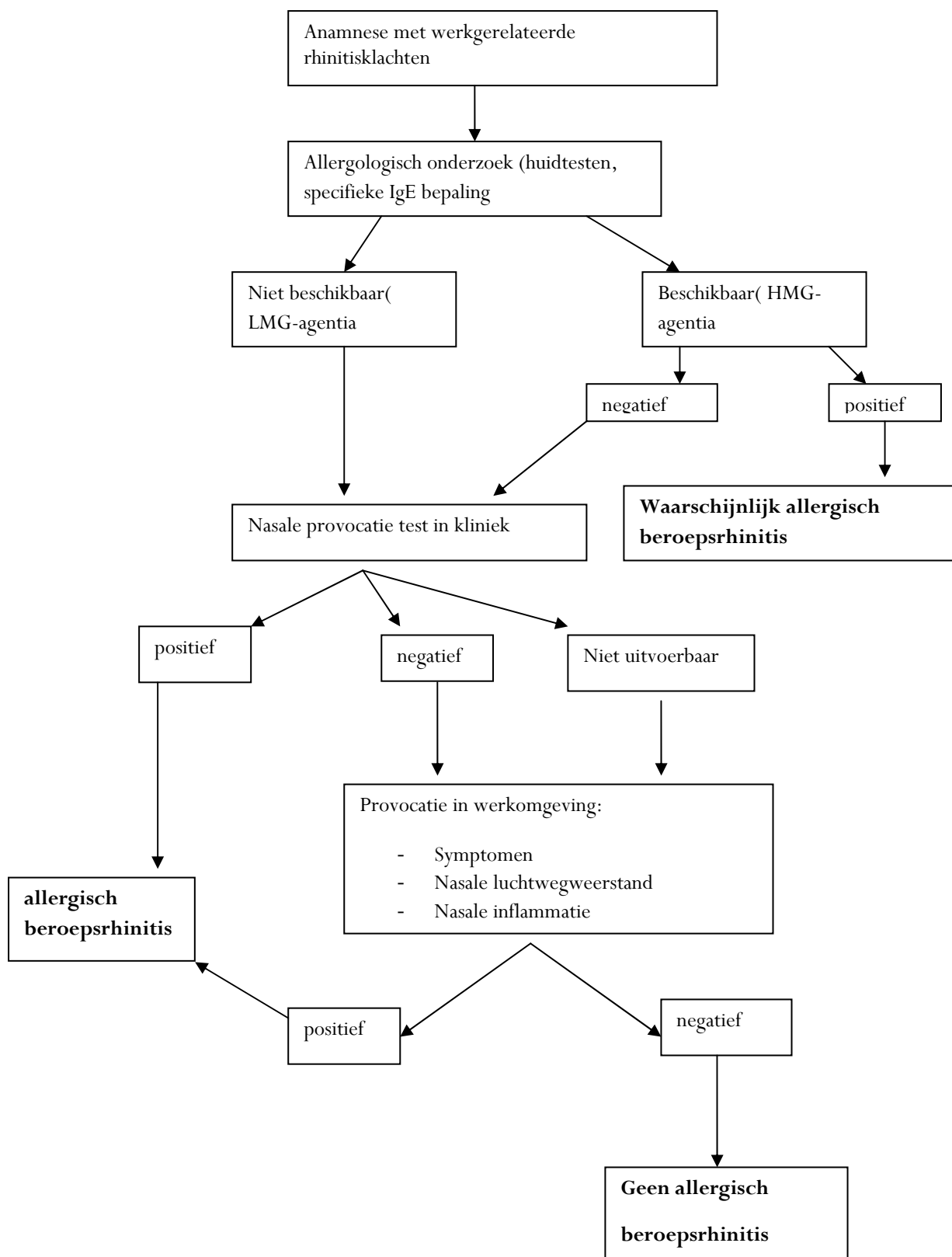
Niveau 3	Er is matig bewijs dat beroepsastma door HMG allergenen vaker voorafgegaan wordt door rhinitis dan dat bij beroepsastma door LMG allergenen het geval is.  B Malo 1997
----------	--

HET RISICO OP HET ONTWIKKELEN VAN BEROEPSGEBONDEN ASTMA IS HET GROOTST IN HET EERSTE JAAR NA HET ONTSTAAN VAN BEROEPSGEBONDEN RHINITIS.<sup>18</sup>

In een Finse studie bij werknemers die compensatie zochten voor werkgerelateerde rhinitisklachten werd het effect van het hebben van werkgerelateerde rhinitis onderzocht op het krijgen van astma. Het relatieve risico op het ontwikkelen van astma was 4,8 (95% BI 4,3-5,4) ten opzichte van patiënten die om andere redenen compensatie zochten. Bij werknemers met voor compensatie geaccepteerde beroepsrhinitis was het relatieve risico 5,4 (95% BI 4,8-6,2), bij niet geaccepteerde beroepsrhinitis was het relatieve risico 3,7 (95% BI 3,1-4,5). Het risico verschilde per beroepsgroep en was het hoogst onder boeren en houtwerkers (beide een 7-voudig verhoogd risico). Het risico was het hoogste in het jaar volgend op het stellen van de diagnose beroepsrhinitis. Van diegenen die na beroepsrhinitis astma ontwikkelden, was bij weinigen de functiebenaming veranderd (96% had dezelfde functiebenaming).<sup>26</sup>

Karjalainen<sup>26</sup> geeft tevens aan dat mensen met werkgerelateerd astma gemiddeld pas 5 jaar na de aanvang van de klachten worden verwezen naar een kliniek gespecialiseerd in beroepsziekten. In de helft van de gevallen gaven de patiënten in deze studie aan dat rhinitis voorafging aan het optreden van astma.

Figuur 1 Diagnostisch algoritme voor allergisch beroepsrhinitis (Naar Moscato et al <sup>44</sup>)





## Literatuur:

1. Dykewicz MS. 7. Rhinitis and Sinusitis  
J.Allergy Clin Immunol. 2003 Feb; 111 (2 suppl) : S520-9. Review
2. Hytonen M, Sala E. Nasal provocation test in the diagnostics of occupational allergic rhinitis. Rhinology. 1996 Jun;34(2) :86-90.
3. Sacks A.P.E, Berger M.Y, Lucassen P.L.B.J, Wal J van der, Van Balen J.A.M, Verduijn M.M. Herziene NHG-standaard Allergische en niet-allergische rhinitis. Huisarts Wet 2006;49:254-265
4. Räsänen L, Kuusisto P, Penttillä M. Nieminen M, Savolainen J, Lehto M. Comparison of immunologic tests in the diagnosis of occupational asthma and rhinitis. Allergy 1994; 49: 342-347
5. CBO: Evidence-based Richtlijnontwikkeling: handleiding voor werkgroepleden. 2005.  
[http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/handleiding\\_ebro/default\\_view](http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/handleiding_ebro/default_view)
6. Boulay ME, Boulet LP. The relationships between atopy, rhinitis and asthma: pathophysiological considerations. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2003 Feb;3(1):51-5. Review.
7. Gautrin D, Desrosiers M, Castano R. Occupational Rhinitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006;6(2):77-84.
8. Hoffman CD, Henneberger PK, Olin AC, Mehta A, Toren K. Exposure to ozone gases in pulp mills and the onset of rhinitis. Scand J Work Environ Health 2004; 30:445-9.
9. Pal TM, Van Rooy GBGJ, Bötger WF, ea. Handelen van de bedrijfsarts bij werknemers met Astma en COPD. NVAB 2003
10. Leroyer C, Malo JL, Girard D, Dufour JG and Gautrin D. Chronic rhinitis in workers at risk of reactive airways dysfunction syndrome due to exposure to chlorine. Occup Environ Med 1999;56 :334-338
11. Nielsen J, Welinder H. Bensryd I, Rylander L, Skerfving S. Ocular and airway symptoms related to organic acid anhydride exposure - a prospective study. Allergy 2006; 61;743-749
12. Brouwer MJA, Simons M, Krol JR. Allergic diseases in pilots of the Royal Netherlands air force. Feb 2002, report nr 2202-K1
13. Shusterman D, Balmes J, Avila PC, Murphy MA, Matovinovic E. Chlorine inhalation produces nasal congestion in allergic rhinitis without mast cell degranulation. Eur Respir J 2003; 21:652-657
14. Gautrin D, Ghezzi H, Infante-Rivard C, Malo JL. Natural history of sensitization, symptoms and occupational diseases in apprentices exposed to laboratory animals. Eur Respir J 2001; 17: 904-908
15. Lund V. Allergische rhinitis – making the correct diagnosis. Clin and Exp All; 1998, vol 28, supp 6 : 25-28
16. Hytonen M, Kanerva L, Malmberg H, Martikainen R, Mutanen P, Toikkanen J. The risk of occupational rhinitis. Int Arch Occup Environ Health 1997; 69 :487-490
17. Malo JL, Lemièrre C, Desjardins A, Cartier A. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. Eur Respir J 1997; 10 1513-1515
18. Nicholson PJ, Cullinan P, Newman Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. Occup Environ Med 2005; 62: 290-299
19. Piirilä P, Estlander T, Hytönen M, Keskinen, Tupasela O, Tuppurainen M. Rhinitis caused by ninhydrin develops into occupational asthma. Eur Resp J 1997 ; 10:1918-1921
20. Park H, Nahm D. Isocyanate-Induced Occupational Asthma: Challenge and Immunologic Studies. Journal of Korean Medical Science 1996 aug: Vol 11, no 4: 314-318
21. Hemery ML, Verdier R, Dahan P, Sellier N, Dujols P, Demoly P. Sensitization to powdered latex gloves: prevalence in hospital employees. Press Med. 2005 Nov 5; 34(19 Pt 1): 1363-69
22. Galobardes B, Quilquini AM, Roux N, Tamarcaz P, Schira Jc, Bernstein M, Morabia A, Hauser C. Influence of occupational exposure to latex on the prevalence of sensitization and allergy to latex in a Swiss hospital. Dermatology 2001; 203(3): 226-32
23. Larese Filon F, Bosco A, Fiorito A, Negro C, Barbina P. Latex symptoms and sensitisation in health care workers. Int Arch Occup Environ Health 2001 apr; 74(3): 219-23
24. Toren K, Olin AC, Hellgren J, Hermansson BA. Rhinitis increases the risk for adult-onset asthma – a Swedish population-based case-control study (MAP-study). Respiratory Medicine 2002 96: 635-641
25. Hellgren J, Lillienberg, Jarlstedt J, Karlsson G, Torén K. Population-based study of Non-infectious Rhinitis in Relation to Occupational Exposure, Age, Sex and Smoking. Am J Ind Med 2002; 42: 23-28
26. Karjalainen A, Martikainen R, Klaukka T, Saarinen K, Uitti J. Risk of Asthma Among Finnish Patients With Occupational Rhinitis. Chest 3003; 123: 283-288

27. Kopferschmitt-Kubler MC, Ameille J, Popin E, Calastreng-Crinquand A, Vervloet D, Bayeux-Dunglas MC, Pauli G, ea. Occupational asthma in France: a 1-yr report of the Observatoire National de Asthmes Professionnels project. *Eur. Resp J* 2002; 19: 84-89
28. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol Suppl.* 2005; (18): 1-87.
29. Palczynski C, Walusiak J, Krakowiak A et al. Nasal lavage fluid examination in diagnosis of occupational allergy to chloramine. *Int J Occup Med Environ Health* 2003;16:231-240
30. Brisman J, Lillienberg L, Belin L et al Sensitisation to occupational allergens in bakers asthma and rhinitis: a case-referent study. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76:167-170
31. Krakowiak A, Ruta U, Gorski P et al. Nasal lavage fluid examination and rhinomanometry in the diagnostics of occupational airway allergy to laboratory animals. *Int J Occup Med Environ* 2003;16:125-132
32. Schlunzen V, Schaumberg I, Anderson NT et al. Nasal patency is related to dust exposure in woodworkers *Occup Environ Med* 2002;59:23-29
33. Cullinan P, Cook A, Gordon S et al. Allergen exposure, atopy, and smoking as determinants of allergy to rats in a cohort of laboratory workers. *Eur Resp J* 1999; 13:1139-1143
34. Cullinan P, Cook A, Nieuwenhuijsen MJ et al. Allergen exposure and dust exposure as determinants of work-related symptoms and sensitisation in a cohort of flour-exposed workers: a case-control analysis. *Ann Occup Hyg* 2001; 45 :97-103
35. Archambault S, Malo JL, Infante-Rivard C et al. Incidence of sensitisation, symptoms and probable occupational rhinoconjunctivitis and asthma in apprentices starting exposure to latex. *J Allerg Clin Immunol* 2001; 107:921-923.
36. Gautrin D, Ghezzi H, Infante-Rivard C et al. Incidence and host determinants of work-related rhinoconjunctivitis in apprentice pastry-makers. *Allergy* 2002; 57 : 913-918
37. Walusiak J, Hanke W, Gorski P, Palczynski C . Respiratory allergy in apprentice bakers: Do occupational allergies follow the allergic march? *Allergy* 2004; 59:442-450
38. Smith T. Latent period for symptomatic sensitisation in bakeries. *Occup Med* 2005; 55: 93-95
39. Vandenplas O, Malo JL. Inhalation challenges with agents causing occupational asthma *Eur Resp J* 1997; 10: 2612-2629
40. Lombardi C, Passalacqua G, Gargioni S et al. The natural history of respiratory allergy: a follow-up study of 99 patients in 10 years. *Respir Med* 2001;95: 9-12
41. Guera S, Sherril DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allerg Clin Immunol* 2002; 109: 419-425
42. Groenwoud GCM, Jong NW de, Oorschot-van Nes AJ van et al. Prevalence of occupational allergy to pepper pollen in greenhouses in the Netherlands. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 434-440
43. Groenwoud GCM, Jong NW de, Burdorf A, de Groot H, Gerth van Wijk R. Prevalence of occupational allergy to Chrysanthemum pollen in greenhouses in the Netherlands. *Allergy* 2002; 57: 835-840
44. Moscato G, Vandenplas O, Gerth van Wijk R. et al Occupational rhinitis. Position paper. *Allergy* 2008;63:969-980
45. Gezondheidsraad. Preventie van werkgerelateerde luchtwegallergieën. Den Haag 2008/03
46. Conceptrichtlijn chronische rhinosinusitis en neuspoliepen CBO november 2007

### Bijlage 1: Overzicht van de belangrijkste inhalatie beroepsallergenen

(overgenomen uit de NVAB richtlijn Astma en COPD<sup>9</sup>)

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

Klasse	Allergeen	Beroepsgroepen
<b>Allergenen met hoogmoleculair gewicht (HMG)</b>		
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
<b>Allergenen van insecten</b>	Mijten	Boeren, bakkers, overslagbedrijven
	Meelwormen	Viskwekers
	Sprinkhanen	Proefdierwerkers
	Fruitvlieg	Proefdierwerkers
ALLERGENEN VAN PLANTEN	Graan(stof)	Bakkers, maalderijen, overslagbedrijven
	Tarwe-, rogge-, sojameel	Bakkers, maalderijen
	Tabak	Tabaksverwerkende industrie
	Thee	Voedingsmiddelenindustrie
	Zeewier (alginat 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
<b>Eiwitten en enzymen</b>	Alfa-amylase (van schimmels)	Bakkers
	Amyloglucosidase en hemicellulase	Bakkers
	Melkeiwit	Bakkers
	Lactase	Farmaceutische industrie
	Trypsine	Zuivel-, farmaceutische-, plastic-industrie
	Pancreatine	Farmaceutische industrie
	Papaine	Farmaceutische- en voedingsmiddelen-industrie, bakkers, laboratoria
<b>Klasse</b>	<b>Allergeen</b>	<b>Beroepsgroepen</b>
<b>Allergenen met hoogmoleculair gewicht (HMG) (vervolg)</b>		
<b>Eiwitten en enzymen (vervolg)</b>	Bromeline ('meat tenderiser')	Farmaceutische- en voedingsmiddelen-industrie
	Bacillus subtilis enzymen (alcalase en savinase)	Zeepindustrie
	Esperase	Zeepindustrie
	Fytase	Veevoederindustrie
	Ei-eiwit	Voedingsmiddelenindustrie
<b>Polysachariden</b>	Acacia (arabische gom)	Farmaceutische- en voedingsmiddelen-industrie, kappers, drukkerijen
	Guar gom (Cyperopsis tetragonolobus)	Farmaceutische- en voedingsmiddelen-industrie, tapijtmakers
	Karaya	Kappers, drukkerijen
<b>Allergenen met laagmoleculair gewicht (LMG)</b>		
<b>METALEN (ZOUTEN)</b>	Platinumzouten (vnl halides)	Metaalwerkers, lassers, katalysatoren productie

	Kobalt	Metaalwerkers, lassers, diamantslijpers
	Nikkelzouten (vnl sulfaten)	Metaalwerkers, lassers
	Chroomzouten	Metaalwerkers
<b>Anhydriden</b>	Ftaalzuuranhydride (PA)	Plastic-, kunststof-, en farmaceutische industrie
	Methyl-tetrahydroftaalzuur anhydride (MTHPA)	Kunststofindustrie (epoxyharsen)
	Trimellietzuur anhydride (TMA)	Plastic-, kunststof-, verf-, papier en textiel-industrie (epoxyharsen, PVC, vulstof)
	Tetrachloorftaalzuur anhydride (TCPA)	Kunststofindustrie (alkyde, epoxy- harsen)
	Hexahydroftaalzuur anhydride (HHPA)	
	Himic anhydride (HA)	Brand-vertragers
	Pyromellietzuur dianhydride	Kunststofindustrie (epoxyharsen)
<b>Isocyanaten</b>	2,4- en 2,6-tolueen diisocynaat (TDI)	Electronica-, rubber-, kunststof-, metaal- en schuim-industrie, spuitrijen
	Methyleen difenyl-diisocynaat (MDI)	Electronica-, rubber-, kunststof-, metaal- en Porschuim, spuitrijen
	Hexamethyleen diisocynaat (HDI)	Spuitrijen
	Naftaleen diisocynaat (NDI)	Spuitrijen
	Isoferon diisocynaat (IPDI)	Spuitrijen
<b>Amines</b>	ETHYLEEN DIAMINE (EDA)	Fotografische-, plastic. rubber-, en vernis-industrie, cosmetica producenten
	Hexamethyleentetramine	Vernis-industrie, cosmetica producenten
	Mono-ethanolamine	Cosmetica producenten
	3-dimethylaminopropylamine	o.a. productie van skies
	Piperazine dihydrochloride	Farmaceutische- en chemische industrie
	N-methylmorpholine	
<b>Klasse</b>	<b>Allergeen</b>	<b>Beroepsgroepen</b>
<b>Allergenen met laagmoleculair gewicht (LMG) (vervolg)</b>		
<b>Amines (vervolg)</b>	p-fenyleen diamine	Botindustrie, kappers
<b>Acrylaten</b>	Alkyl cyanoacrylaten	Lijmindustrie

	Methyl-methacrylaat	Gezondheidszorg o.a. (tandheel- technici), cosmetica producenten
ALLERGENEN VAN BOMEN (HOUSTOF)	Western red cedar (plicaatzuur)	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, fenyglycinezuur chloride, spiramycine)	Farmaceutische industrie, gezondheidszorg, intensieve veehouderij?
	Overige farmaceutica (o.a. psyllium, ipecacuanha, cimethidine, opiaten)	Farmaceutische industrie, gezondheidszorg
OVERIGE	Desinfectantia (o.a. glutaraaldehyde, chloramine T)	Schoonmakers, gezondheidszorg, varkensboeren
	Azadicarbonamide	Plastic-, en rubber-industrie
	Diazonium zout	Producenten van fotokopieerpapier (en polymeren?)
	Reactieve kleurstoffen (azoquinon, anthroquinon, methylblauw, blackGR)	Textielindustrie
	Persulfaat	Chemische industrie, kappers

## Bijlage 2: Methodologische kwaliteit van studies en niveau van bewijskracht van de conclusies.

Tabel 1.1 Indeling van methodologische kwaliteit van studies naar schade of bijwerkingen, etiologie en prognose

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

Tabel 1.2 Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs.

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