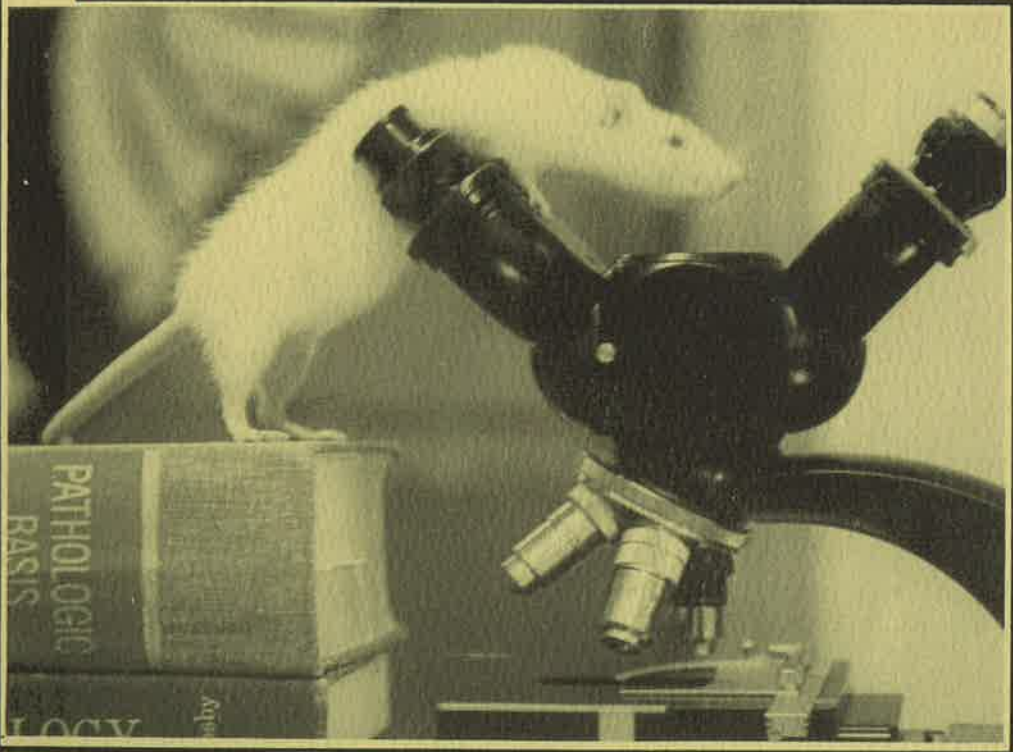


ALLERGIE DOOR HET OMGAAN MET PROEFDIEREN

een vergelijkend onderzoek

H. Hoolboom - P.H. Dieges - M.M. v.d. Klaauw



Nederlands Instituut voor
Praeventieve Gezondheidszorg

NPG-TO
Leiden

Dijkzigt

HK
H 79 (3)

UDZ

HK

H 79

(3)

**ALLERGIE
DOOR HET OMGAAN
MET PROEFDIEREN**

een vergelijkend onderzoek

BIBLIOTHEEK NEDERLANDS INSTITUUT
VOOR PRAEVENTIEVE GEZONDHEIDZORG TNO
POSTBUS 124, 2300 AC LEIDEN

IBISSTAMBOEKNUMMER

6365/000

H. Hoolboom

P.H. Dieges

M.M. v.d. Klaauw

**Nederlands Instituut voor
Praeventieve Gezondheidszorg**

NIPG-TNO

Leiden

Dijkzigt

december 1989

Nederlands Instituut voor
Praeventieve Gezondheidszorg TNO
Wassenaarseweg 56, Leiden

Postadres:
Postbus 124
2300 AC LEIDEN

Telefoon: 071-178 888

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van f 21,20 (incl. BTW) op postrekening 20.22.77 van het NIPG-TNO onder vermelding van bestelnummer 89097.

CIP-GEGEVENS KONINKLIJKE BIBLIOTHEEK

Hoolboom, H.

Allergie door het omgaan met proefdieren: "een vergelijkend onderzoek" /
H. Hoolboom, P.H. Dieges, M.M. v.d. Klaauw. - Leiden : Nederlands Instituut
voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO. - 111.

Met lit. opg.

ISBN 90-6743-163-X

SISO 605.19 UDC 616.5

Trefw.: allergie

© 1989 Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO
Publikatienummer: 89097

Voor de rechten en verplichtingen van de opdrachtgever met betrekking tot de inhoud van dit rapport wordt verwezen naar de Algemene Voorwaarden van TNO.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, openbaar gemaakt, en/of verspreid door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het NIPG-TNO.

INHOUDSOPGAVE

BLZ

	Ten Geleide	i
1.	Inleiding	1
2.	Probleemstelling	3
3.	Opzet van het onderzoek	5
4.	Matching van contrôle- en proefgroep	7
5.	Atopische constitutie	8
	5.1 Inleiding	8
	5.2 Familie en verleden	8
	5.3 Neus, oog- en bronchiale klachten	8
	5.4 Klachten na provocatie	9
	5.5 Morfologisch bloedonderzoek	9
	5.6 Serologisch bloedonderzoek	10
	5.6.1 Totaal IgE	11
	5.6.2 Specifiek IgE	11
	5.7 Klachten en serologie	14
6.	De proefgroep	16
	6.1 Inleiding	16
	6.2 Proefdiersoorten	16
	6.3 De mate van blootstelling	16
	6.4 Klachten	19
	6.5 Serologie	19
7.	Proefdierallergie	21
	7.1 Inleiding	21
	7.2 De klachten	21
	7.2.1 Prevalentie	21
	7.2.2 Algemene atopische klachten en klachten bij proefdieren	21
	7.2.3 Blootstelling aan proefdieren en klachten hierdoor	22

7.3	De serologie	24
7.3.1	Prevalentie	24
7.3.2	RAST-scores voor proefdieren en RAST-scores voor huisstofmijten, graspollen en katepitheel	25
7.3.3	Blootstelling en RAST-scores voor proefdieren	26
7.4	RAST-scores voor proefdieren en klachten bij proefdiercontact	27
8.	Discussie	28
9.	Samenvatting en conclusies	31
	LITERATUUR	35
	BIJLAGEN	37
1.	Brief aan de deelnemers	39
2.	De standaard vragenlijst	42

TEN GELEIDE

Het voorliggende rapport is een vervolg op de studie van Hoolboom en Vermeer uit 1985, die in opdracht van de toenmalige Commissie Arbeids Geneeskundig Onderzoek TNO werd verricht. Deze bestond uit een literatuurstudie en een enquête bij sleutelinformanten. Opvallend was het grote verschil in voorkomen van allergie geweten aan contact met proefdieren, zoals dit door de verschillende onderzoekers in de literatuur gemeld wordt. Ook uit het enquête onderzoek bleek een soortgelijke discrepantie in de melding van het voorkomen van allergieën. De vraag deed zich nu voor in hoeverre verschillen in onderzoeksaanpak en daarbij gekozen definities een mogelijke verklaring voor het ontbreken van een uniformiteit van uitkomsten zou kunnen geven.

Het hierna gepresenteerde onderzoek heeft plaatsgevonden in nauwe samenwerking tussen de afdeling Allergologie van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt Rotterdam (AZR), de bedrijfsgezondheidsdienst van het AZR en de Erasmus Universiteit te Rotterdam (EUR) en het NIPG/TNO te Leiden.

Hierbij hebben klinici van het AZR en onderzoekers van het NIPG gezamenlijk gepoogd meer inzicht te verkrijgen in aard en voorkomen van allergieën bij personen die in hun werk in contact komen met proefdieren.

De resultaten van het onderzoek blijken een coherent geheel te vormen met de uitkomsten van de eerder genoemde studie en inzicht te verschaffen in de gemelde verschillen in prevalentie van proefdierallergie. Op basis van deze resultaten is het nu beter mogelijk in de praktijk van de bedrijfsgezondheidszorg een specifiek preventief beleid te ontwikkelen.

Dr. C.L. Ekkers
Onderdirecteur

1. INLEIDING

In 1957 verscheen het eerste artikel over allergie voor muizen bij een laboratorium-medewerker⁽¹⁾. Sindsdien zijn regelmatig artikelen over proefdierallergie verschenen. Proefdierallergie kan omschreven worden als de zich in de loop der tijd ontwikkelende overgevoeligheidsreacties op immunologische basis (=allergie) voor produkten van proefdieren. Aangezien inzicht in de aard en omvang van deze problematiek in Nederland onvoldoende werd geacht, heeft de toenmalige Commissie Arbeidsgeneeskundig Onderzoek (CARGO/TNO) een ad hoc werkgroep 'Allergie ten aanzien van proefdieren' ingesteld die tot taak kreeg inzicht te verschaffen in omvang en ernst van het optreden van allergieën en gekozen oplossingen ter voorkoming hiervan (b.v. keuringsrichtlijnen, periodiek geneeskundig onderzoek, technische voorzieningen). Uiteindelijk doel voor de werkgroep was te komen tot een advies met betrekking tot een onderzoeksprogramma op dit gebied, mede op basis van de aanwezigheid van de lacunes in de beschikbare kennis.

Als eerste resultaat van deze werkgroep werd in 1985 door Hoolboom en Vermeer een rapport uitgebracht⁽²⁾. Na een literatuuroverzicht worden de resultaten beschreven van een landelijke enquête onder werkeenheden, waar o.m. met proefdieren wordt gewerkt, en onder bedrijfsgezondheidsdiensten. Het bleek, dat muis en rat verreweg de meest gebruikte proefdieren waren naast hamster, cavia enz. Proefdierallergie zou in kwantitatieve zin en bedrijfsmatig geen groot probleem vormen. Verondersteld wordt echter, dat er mogelijk sprake is van onder-rapportage van het aantal gevallen met proefdierallergie.

De auteurs bevelen aan om de uitkomsten van de enquête te verifiëren door een nader onderzoek bij personeelsleden zelf. Dit was de aanleiding om een oriënterend onderzoek naar proefdierallergie te doen, waarbij de bevindingen bij medewerkers van instituten, die met proefdieren werken, werden vergeleken met die van een groep 'gematchte' controlepersonen.

Het onderzoek werd uitgevoerd door de afdeling Allergologie van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt Rotterdam (AZR) (Dr P.H. Dieges, allergoloog en Mw. H.J.C. Mulder-Willems, allergoloog) en het Nederlands Instituut voor Preventieve Gezondheidszorg/TNO (NIPG) te Leiden en kwam mede tot stand in samenwerking met de Bedrijfsgezondheidsdienst van de Erasmusuniversiteit Rotterdam (E.U.R.) (R. Knol, bedrijfsarts) en met het Faculteitsbureau van de Faculteit der Economische Wetenschappen E.U.R. (Drs A. Bleeker).

Het serologisch onderzoek werd verricht op de afdeling Allergie van het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst te Amsterdam (Dr R.C. Aalberse, Mw. M. Aalbers).

Het onderzoek is goedgekeurd door de Medisch Ethische Commissie van de Faculteit der Geneeskunde E.U.R. en het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt, alsmede door het College van Bestuur E.U.R.

In de volgende hoofdstukken zal verslag gedaan worden van het onderzoek. In hoofdstuk 2 komt de probleemstelling aan de orde, terwijl in hoofdstuk 3 de opzet van het onderzoek besproken zal worden. In hoofdstuk 4 zal bekeken worden in hoeverre de 'matching' van onderzoeks- en contrôlegroep gelukt is, waarna in de volgende twee hoofdstukken de resultaten van de verdere analyses besproken zullen worden, respectievelijk gericht op de atopische constitutie (hoofdstuk 5) en de proefgroep (hoofdstuk 6). In hoofdstuk 7 wordt nadere invulling gegeven aan het begrip proefdierallergie. De slothoofdstukken 8 en 9 bevatten tenslotte de discussie en de samenvatting en conclusies.

2. PROBLEEMSTELLING

Zoals in het voorgaande vermeld werd, kan proefdierallergie omschreven worden als een overgevoeligheidsreactie voor produkten van proefdieren.

Uiteraard kunnen dergelijk reacties tevens optreden voor andere agentia, die met het houden en verzorgen van proefdieren samenhangen. Gedacht kan worden aan allergie voor voorraadmijten en/of schimmels.

Anamnestic is het niet altijd mogelijk om onderscheid te maken tussen allergische reacties en reacties op basis van hyperreactiviteit van de luchtwegen. Bij knaagdieren bevatten niet de haren of huidschilfers het allergeen, doch de daarop aanwezige laag-moleculaire eiwitten uit de urine van het dier^(3,4,5). Deze eiwitten kunnen ook via stofdeeltjes, afkomstig van de kooibodembedekking, in de lucht verspreid en ingeademd worden. De hoeveelheid allergeen van dieren in stof kan zeer hoog zijn⁽⁶⁾. Het rat-urine-allergeen bevindt zich op kleine partikels van ongeveer 7 micron doorsnede, waardoor deze partikels lang in de lucht blijven.

Proefdierallergie manifesteert zich in eerste instantie meestal als een rhinoconjunctivitis^(3,7). Bij aanhoudende expositie ontstaan bij een derde tot de helft van de patiënten tevens astmatische klachten^(8,9,10,11).

Bij ongeveer tweederde van de patiënten ontwikkelt dit astma zich binnen 3 jaar na de eerste symptomen van proefdierallergie⁽¹²⁾. Voorts wordt contact-urticaria als gevolg van direct huidcontact beschreven⁽¹¹⁾. Opvallend is, dat een groot aantal asymptomatische werkers met proefdieren (ongeveer 30%) specifieke IgG-antistoffen maakt, zonder dat daarbij klinische verschijnselen optreden⁽⁶⁾.

De literatuur is niet eensluidend over de mate van voorkomen van proefdierallergie. De prevalentiecijfers variëren van 12 tot 32%^(7,10,12,13,14,15,16,17,18); deze cijfers zijn voornamelijk gebaseerd op transversaal onderzoek. De voorafgaande symptoomvrije periode zou uiteenlopen van enkele maanden tot 3 en soms tot meer dan 10 jaar^(8,10). De literatuur geeft geen uitsluitsel in hoeverre de duur en/of de intensiteit van het contact met proefdieren van belang is voor de prevalentie en de ernst van de proefdierallergie^(4,7,17) met één uitzondering, waarbij de intensiteit belangrijker dan de duur van het contact wordt beschouwd. Reeds bestaande allergie voor andere inhalatie-allergenen zou een grotere kans geven op bronchiale klachten door contact met proefdieren⁽⁶⁾. De wisselende gegevens over de prevalentie kunnen worden veroorzaakt door methodologische verschillen, door variabele definitie van proefdierallergie, door optreden van selectie onder proefdierwerkers alsmede door verschil in werkomstandigheden en expositie.

Uit de literatuur^(6,17,18) blijkt, dat niet alle personen, die op hun werk klachten hebben, ook last hebben bij direct contact met proefdieren. Ook is het aantal personen met klachten bij direct contact met proefdieren, weer groter dan het

aantal personen, bij wie daadwerkelijk een proefdierallergie kan worden vastgesteld. Een groot deel, doch zeker niet alle personen met proefdierallergie, heeft een atopische constitutie, d.w.z. waren al eerder bekend met dauwworm/constitutioneel eczeem en/of IgE-gemedieerde allergie voor inhalatie-allergenen (zoals pollen, mijten en huidprodukten van dieren e.d.). Overigens ontwikkelt zich ook lang niet bij alle atopische proefdierwerkers een proefdierallergie.

Op basis van het voorgaande is vervolgens besloten in het hier gepresenteerde onderzoek antwoord te vinden op de volgende vraagstellingen:

- Hoe hoog is de prevalentie van proefdierallergie bij een groep personen, die in hun werk in contact komen met proefdieren?
- Bestaat er een verband tussen de mate van expositie aan proefdieren en het voorkomen van proefdierallergie?
- In hoeverre is proefdierallergie gerelateerd aan een reeds bestaande atopische constitutie?

Bij de beantwoording van deze vraagstellingen zal het begrip 'proefdierallergie' achtereenvolgens op verschillende wijzen worden gedefinieerd.

3. OPZET VAN HET ONDERZOEK

Zoals in het voorgaande reeds werd vermeld, gaat het in dit onderzoek om het vaststellen van klachten van de bovenste en onderste luchtwegen en van de ogen en het vaststellen van een eventuele allergie bij personen als gevolg van contact met proefdieren.

Het is bekend, dat neus-, oog- en bronchiale klachten bij veel mensen kunnen worden waargenomen, terwijl geen specifieke reden hiervoor valt aan te wijzen. Derhalve is het van belang hierin inzicht te verkrijgen om de resultaten van het op proefdierallergie gerichte onderzoek goed te kunnen interpreteren. Daartoe is besloten gegevens te verzamelen bij een groep mannen en vrouwen die tijdens hun werkzaamheden wel (de proefgroep) en niet (contrôlegroep) met proefdieren in aanraking komen.

Uiteraard dienen de personen in beide groepen zo min mogelijk te verschillen in factoren, die voor het optreden van klachten van belang zijn.

De proefgroep bestond uit medewerkers van drie instituten van de Medische Faculteit van de Erasmus Universiteit van Rotterdam (EUR) waar met proefdieren gewerkt wordt. Binnen de Economische Faculteit van de EUR is een contrôlegroep samengesteld aan de hand van de matchingscriteria: functieniveau (wetenschappelijk, niet-wetenschappelijk), geslacht en leeftijd.

Na verkregen toestemming van de bevoegde instanties werden de geselecteerde personen schriftelijk benaderd (bijlage 1). Bij weigering van een kandidaat voor de contrôlegroep werd een andere medewerker van de Economische Faculteit benaderd die aan de matchingscriteria voldeed. Voorafgaande aan het onderzoek werden voorlichtingsbijeenkomsten gehouden op de drie instituten, waar met proefdieren wordt gewerkt.

De deelnemers aan het onderzoek werden vervolgens ieder afzonderlijk, uitgenodigd voor een onderzoek. Bij de afdeling Allergologie van het Dijkzigt ziekenhuis werd aan de hand van een standaardvragenlijst (bijlage 2) door een allergoloog de anamnese opgenomen. Als besluit van het onderhoud werd 14 ml bloed afgenomen. Van dit bloedmonster werd 4 ml gebruikt voor het tellen van eosinofiele bloedlichaampjes (de telling werd verricht door het Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium van het AZR), terwijl het serum werd ingevroren bij -20 graden Celsius.

De ingevroren bloedmonsters zijn na afloop van de onderzoeksperiode verzonden aan het Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst (CLB) te Amsterdam, waar een aantal serologische bepalingen is verricht.

Bij alle personen werd het totaal IgE gehalte bepaald, alsmede de specifieke IgE antistoffen tegen huisstofmijten, graspollen, katepitheel, muis- en raturine. En vervolgens bij de proefgroep het specifiek IgE voor de proefdieren waarmee werd gewerkt.

De dataverzameling heeft plaatsgevonden gedurende de periode najaar 1986 - voorjaar 1987.

De statistische analyse van de verzamelde gegevens is verricht bij de afdeling Statistiek van het NIPG/TNO te Leiden. Hierbij is gebruik gemaakt van toetsing met behulp van de Student t-test voor twee groepen, de Chikwadraattoets en de Fisher exact test voor 2x2 tabellen.

Voor de afbeelding van de parameterverdelingen voor de verschillende groepen is gebruik gemaakt van Boxplots (19)

4. DE MATCHING VAN CONTRÔLE- EN PROEFGROEP

Aan het onderzoek is door 92 mannen en 57 vrouwen deelgenomen, die gelijk over de contrôlegroep (n=72) en proefgroep (n=77) verdeeld waren.

Voor de proefgroep betekent dit een deelnamepercentage van 100%. Om tot de 72 personen in de contrôlegroep te komen zijn 77 personen benaderd. Van de vijf personen uit de contrôlegroep die niet aan het onderzoek hebben deelgenomen zijn geen nadere gegevens bekend.

De gemiddelde leeftijd van de deelnemers is 33 jaar. Beide groepen verschillen niet in de verdeling over de functieniveau's (wetenschappelijk en niet wetenschappelijk personeel). De lengte van het dienstverband is gemiddeld zes jaar. Ook hier bestaat geen verschil tussen de groepen.

Wat de woonomgeving betreft, kan opgemerkt worden dat ook hierin geen verschillen bestaan. Twee en zestig procent van de betrokkenen woont in een éénsgezinswoning en 83% is in het genot van centrale verwarming. Ook de perioden waarin de verschillende woningen gebouwd zijn, verschillen niet tussen beide groepen.

Opvallend is nog te vermelden dat 56% van de onderzochten vertelde huisdieren te hebben.

Geconcludeerd mag worden dat de contrôlegroep en proefgroep in hun achtergrondkenmerken niet wezenlijk verschillen en dat de 'matching' van beide groepen kennelijk goed gelukt is.

5. ATOPISCHE CONSTITUTIE

5.1 Inleiding

Van een atopische constitutie wordt in het algemeen gesproken indien bij de betreffende persoon sprake is van (vroeger) constitutioneel eczeem, allergische rhinoconjunctivitis/astma op basis van een IgE-gemedieerde allergie voor de gewone inhalatie-allergenen als huisstofmijten, gras- en andere pollens, diverse dierlijke huidproducten e.d.

Bij een atopische constitutie komen deze klachten meestal familiair voor, geprovoceerd door contact met huisstof, graspollen en katepitheel. In dit verslag zullen de klachten van ogen, neus en longen geprovoceerd door contact met huisstof, graspollen en huisdieren betiteld worden als 'atopische klachten'.

Ter verificatie werd bij alle onderzochte personen systematisch in het serum het specifieke IgE-gehalte ten opzichte van huisstofmijten, graspollen en katepitheel bepaald, alsmede het totaal IgE-gehalte. In dit verslag zullen verhoogd specifiek IgE voor huisstofmijten, graspollen en/of katepitheel worden betiteld als 'atopische constitutie'.

Bij voldoende klachten door inhalatie-allergenen (inclusief allergenen van proefdieren) kan een verhoogd aantal bloedeosinofielen bestaan: derhalve zijn deze ook geteld bij alle personen.

5.2 Familie en verleden

Twee en vijftig procent van de totale populatie zegt bekend te zijn met atopische verschijnselen bij familieleden. Door 9% wordt melding gemaakt van de aanwezigheid van constitutioneel eczeem in hun jeugd, terwijl 32% van de onderzochten vermeldt te lijden aan een verworven overgevoeligheid (contacteczeem, voedsel, geneesmiddelen).

Ten aanzien van geen van de voornoemde aspecten bestaan verschillen tussen de proefgroep en de contròlegroep. Er is dus sprake van een algemeen beeld.

5.3 Neus, oog- en bronchiale klachten

Als indicator voor het bestaan van 'atopische klachten' (zie § 5.1) is allereerst gevraagd naar klachten van neus, ogen en longen in het algemeen.

Van de ondervraagden zeggen 83 personen (=56%) op enigerlei wijze dergelijke klachten te hebben of gehad te hebben, waarvan de grote meerderheid van de neus (45%).

Van deze 83 personen is bijna 70% onder behandeling bij huisarts en/of specialist (geweest), terwijl ruim 13% zegt in verband met dit soort klachten het

werk verzuimd te hebben. Geen van de onderzochten maakt melding in het werk te zijn overgeplaatst.

Terwijl met betrekking tot het voorgaande geen verschillen tussen contrôlegroep en proefgroep bestaan, blijken binnen het totaal van 83 personen met slijmvliesklachten, in de proefgroep significant meer personen op het moment van het onderzoek klachten te hebben.

Conclusie van het voorgaande is dat kennelijk een hoge prevalentie van slijmvliesklachten bestaat, die in de meerderheid der gevallen van dien aard zijn dat de getroffene meent zich onder behandeling van een arts te moeten stellen. Diegenen die in hun werk in contact met proefdieren komen, blijken bovendien vaker actuele klachten te hebben.

5.4 Klachten na provocatie

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de percentages atopische klachten na provocatie, in proefgroep en contrôlegroep tezamen.

Tabel 1 Percentage klachten na provocatie (n=149)

Provocatie met:	Percentage met klachten
Huisstof	22%
Graspollen	11%
Huisdieren	13%
Aspecifiek	25%

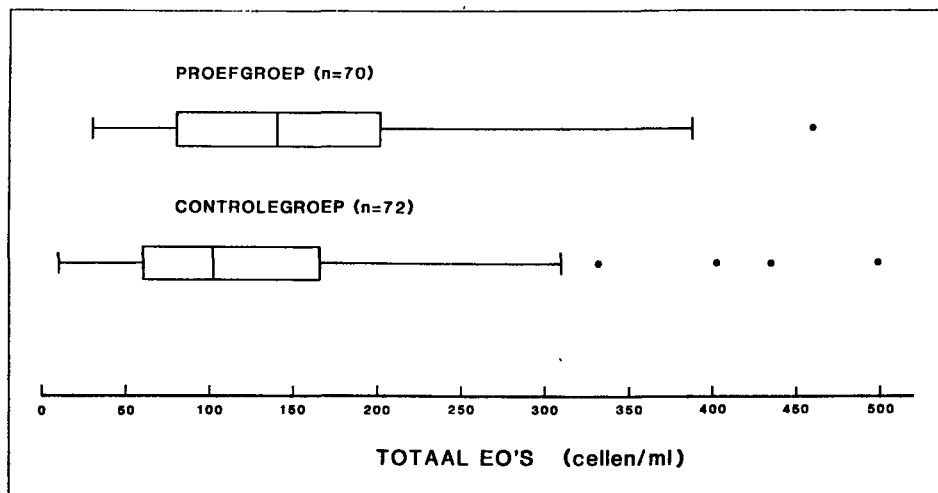
Betrokken op een totale onderzoekspopulatie van 149 personen wil dit zeggen dat 40% klachten zegt te hebben door contact met een of meer bovengenoemde provocaties. Bij de berekening van dit percentage en bij verdere analyse is rekening gehouden met het voorkomen van meer klachten bij één persoon.

Indien de in dit rapport gehanteerde definitie van atopische klachten (provocatie door huisstof, graspollen en katten) wordt gebruikt is het percentage 30%.

5.5 Morfologisch bloedonderzoek

Bij de betrokkenen is in 142 gevallen het aantal eosinofielen per ml bloed bepaald. Bij 10% van alle onderzochten blijkt sprake te zijn van een verhoogd aantal eosinofielen (meer dan 0.300×10^9 per liter). Tussen contrôlegroep en onderzoeksgroep werden geen significante verschillen gevonden. In figuur 1 zijn de verdelingen in een boxplot weergegeven.

Figuur 1 Verdeling van het aantal eosinofielen per ml van proefgroep en contrôlegroep



De linkergrens van de balk is het 25e percentiel en de rechtergrens is het 75e percentiel. De verticale streep in de balk geeft de ligging van de mediaan aan. De afkappunten ter bepaling van de uitbijters zijn berekend door de afstand tussen de 25e en de 75e percentiel te vermenigvuldigen met anderhalf en op te tellen bij de 75e percentiel, respectievelijk af te trekken van de 25e percentiel. Deze afkappunten worden aangegeven door de uiteinden van de getrokken lijn aan weerszijden van de balk. Deze afkappunten komen ongeveer overeen met de 1e en 99e percentiel waarden. De afzonderlijke punten zijn de gevallen met een extreme waarde. Deze worden aangegeven met hun werkelijke waarde.

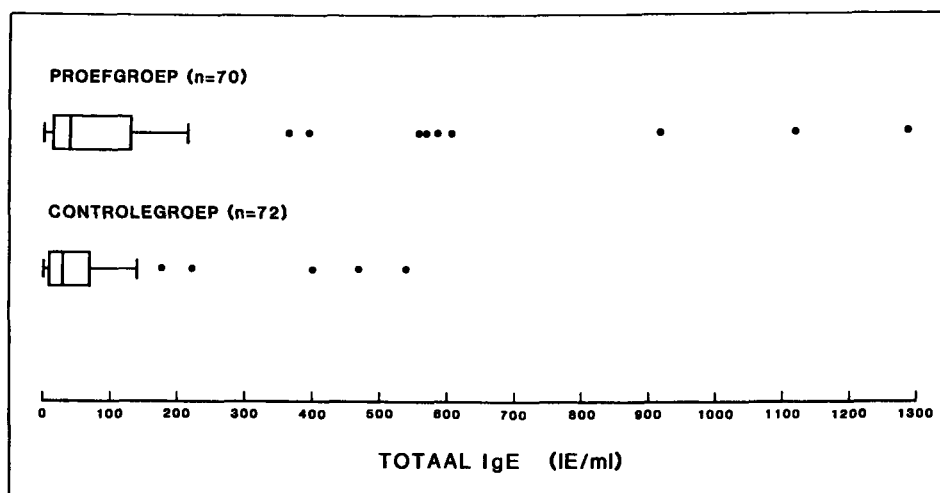
5.6 Serologisch bloedonderzoek

Bij 5 personen uit de proefgroep zijn geen serologische bepalingen gedaan. De hieronder vermelde resultaten hebben dus betrekking op 144 personen.

5.6.1 Totaal IgE

In figuur 2 staan de totaal IgE-gehalten in de proef- en de contrôlegroep in een boxplot weergegeven.

Figuur 2 Het totaal IgE-gehalte in IE/ml bij proefgroep en contrôlegroep



Uit het bovenstaande wordt geconcludeerd, dat bij de proefgroep sprake is van een hogere mediaan waarde van het totaal IgE-gehalte terwijl de totale spreiding van de IgE-waarden met name in de richting van hogere waarden aanzienlijk groter is dan bij de contrôlegroep.

Voor zover een verhoogd totaal IgE-gehalte kan wijzen op het bestaan van een atopische constitutie, zou dat in verhoogde mate in de proefdiergroep het geval kunnen zijn.

5.6.2 Specifiek IgE

Bij alle betrokkenen zijn specifieke IgE-antistoffen in het serum bepaald tegen huisstofmijten, graspollen, katepitheel, muis- en raturine. Tabel 2 geeft de verdeling van positieve uitslagen over de proef- en contrôlegroep.

Door het Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst (CLB) dat de RAST bepalingen verrichtte, wordt de gebruikelijke indeling in 5 klassen

gehanteerd. Hierbij wordt een uitslag kleiner dan 0.6 CRU/ml (CLB RAST Units/ml) als negatief beschouwd.

Tabel 2 Verdeling van positieve RAST-scores in serum van controle en proefgroep

Specifiek IgE tegen	Proefgroep (n=72)	Contrôlegroep (n=72)
Huisstofmijt	13	15
Graspollen	11	6
Katepitheel	5	4
Muisurine	5	0
Raturine	6	0

* van een positieve uitslag wordt gesproken indien de RAST waarde ≥ 0.6 CRU/ml bedraagt

Het valt in bovenstaande tabel op, dat volgens verwachting, specifieke IgE-antistoffen tegen muis- en raturine alleen bij de proefgroep voorkomen. Er bestaat voor IgE tegen huisstofmijten en katepitheel geen significant verschil tussen proef- en contrôlegroep. Opvallend is, dat bijna tweemaal zoveel personen in de proefgroep specifiek IgE tegen graspollen hebben ontwikkeld. Dit verschil is echter niet statistisch significant.

Tabel 3 toont een beeld van de verschillende combinaties van RAST-scores tegen huisstofmijten, graspollen en katepitheel als illustratie van de atopische constitutie van beide groepen.

Tabel 3 Atopische constitutie aan de hand van RAST-scores

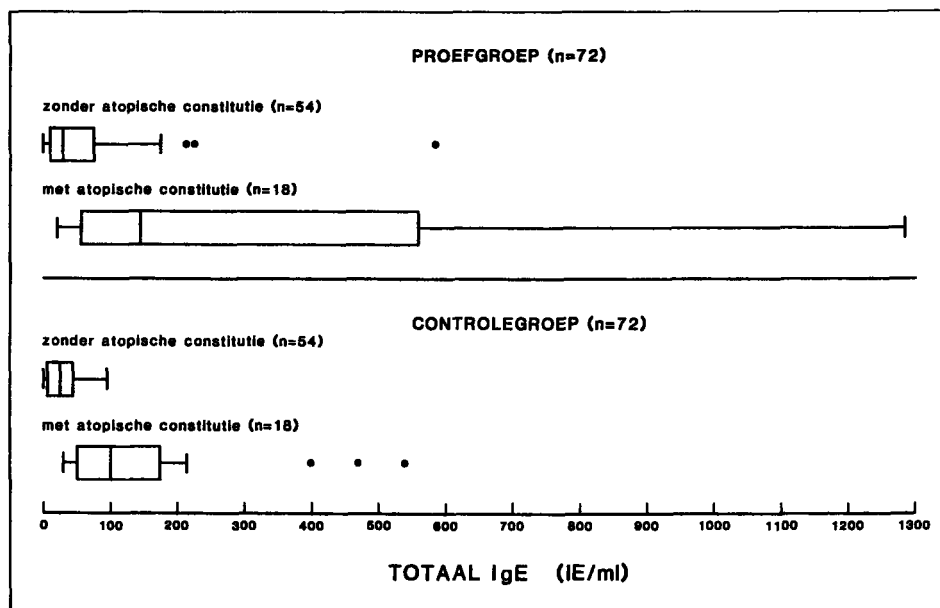
Serologische uitslag*			proefgroep** (n=72)	contrôlegroep (n=72)	totaal (n=144)
huisstof mijten	gras pollen	kat epitheel			
-	-	-	54	54	108
-	-	+	-	1	1
-	+	-	4	2	6
-	+	+	1	-	1
+	-	-	5	10	15
+	-	+	2	1	3
+	+	-	4	2	6
+	+	+	2	2	4

* ≥ 0.6 CRU/ml

** bij 5 personen zijn geen
serologische bepalingen verricht

Tenslotte blijkt in figuur 3 het totaal IgE-gehalte in beide onderzoeksgroepen bij personen met een atopische constitutie in het algemeen hoger te zijn dan bij personen zonder een dergelijke constitutie.

Figuur 3 Het totaal IgE gehalte bij proefgroep en contrôlegroep onderscheiden naar atopische constitutie



5.7 Klachten en serologie

Tot besluit van de beschrijving van de atopische constitutie lijkt het zinvol om na te gaan of de typische neus-, oog- en bronchiale klachten gerepresenteerd worden in de uitkomsten van het serologisch onderzoek naar specifiek IgE. Het betreft klachten door huisstof(mijten), graspollen en kat epitheel in relatie tot de betreffende specifieke IgE-titers. In tabel 4 worden deze klachten vergeleken met de RAST-scores.

Tabel 4 De relaties tussen de neus-, oog- en bronchiale klachten voor huisstofmijten, graspollen en huisdieren en de RAST-scores

KLACHTEN				SEROLOGIE					
Na provocatie aan:				Graspollen			Huisdieren		
				neg	pos	tot	neg	pos	tot
				RAST	RAST		RAST	RAST	
ja	12	19	31	8	9	17	12	6	18
neen	104	9	113	119	8	127	123	3	126
totaal	116	28	144	127	17	144	135	9	144
(Fisher exacttest: P < 0.001)				P < 0.001			P < 0.001)		

Uit tabel 4 volgt dat de klachten en de serologie op specifiek niveau zijn gerelateerd.

Combinatie van de gegevens levert een maat voor de 'algemene atopische klachten' en een voor de 'atopische constitutie'. Tabel 5 geeft het resultaat van de vergelijking van de twee maten.

Tabel 5 De relatie tussen de 'algemeen atopische klachten' en de RASTserologie

ATOPISCHE KLACHTEN (klachten na provocatie aan huisstof, graspollen of huisdieren)	ATOPISCHE CONSTITUTIE (aan de hand van Specifiek IgE voor (huisstofmijten, graspollen of katepitheel)		
	neg. RAST	pos. RAST	totaal
ja	15	28	43
neen	93	8	101
Totaal	108	36	144

$\chi^2_{(1)}=49.61$: $P < 0.001$

Uit tabel 5 volgt dat klachten door contact met allergenen en de betreffende RAST-scores met elkaar samenhangen en zodoende bruikbaar zijn als maten voor de atopische constitutie.

6. DE PROEFGROEP

6.1 Inleiding

In het volgende zal de groep van personen die in hun werk met proefdieren in contact (kunnen) komen aan een nadere beschouwing onderworpen worden. Dit is immers de groep waar binnen het begrip 'proefdierallergie' nader gestalte zal moeten krijgen.

Aandacht zal besteed worden aan het aantal diersoorten waar de betrokkenen mee in contact kunnen komen, de mate van blootstelling, de klachten en de serologie. Er zal gepoogd worden een 'overall' maat voor de serologisch vastgestelde sensibilisering te construeren.

6.2 Proefdiersoorten

In totaal blijken in het onderzoek dieren uit 12 diersoorten als proefdier gebruikt te worden. Het gaat om muis, rat, konijn, cavia, hamster, kat, aap, hond, schaap, varken, kip en duif. Hierbij zijn vooral de eerste 3 categorieën van belang. In veel gevallen blijken de betrokkenen met meer dan één diersoort te maken te krijgen. Vrijwel iedereen ($n=73$) is aan de rat blootgesteld, veelal in combinatie met de muis ($n=65$). Daarnaast is de helft van de groep ($n=40$) ook nog blootgesteld aan een of meer andere proefdieren waarbij het konijn een grote rol speelt ($n=38$).

6.3 De mate van blootstelling

Aan de onderzochten is gevraagd een schatting te maken van de mate waarin men contact heeft met de verschillende diersoorten. Hieruit is een onderscheid geconstrueerd in niet, sporadisch of meer dan incidenteel.

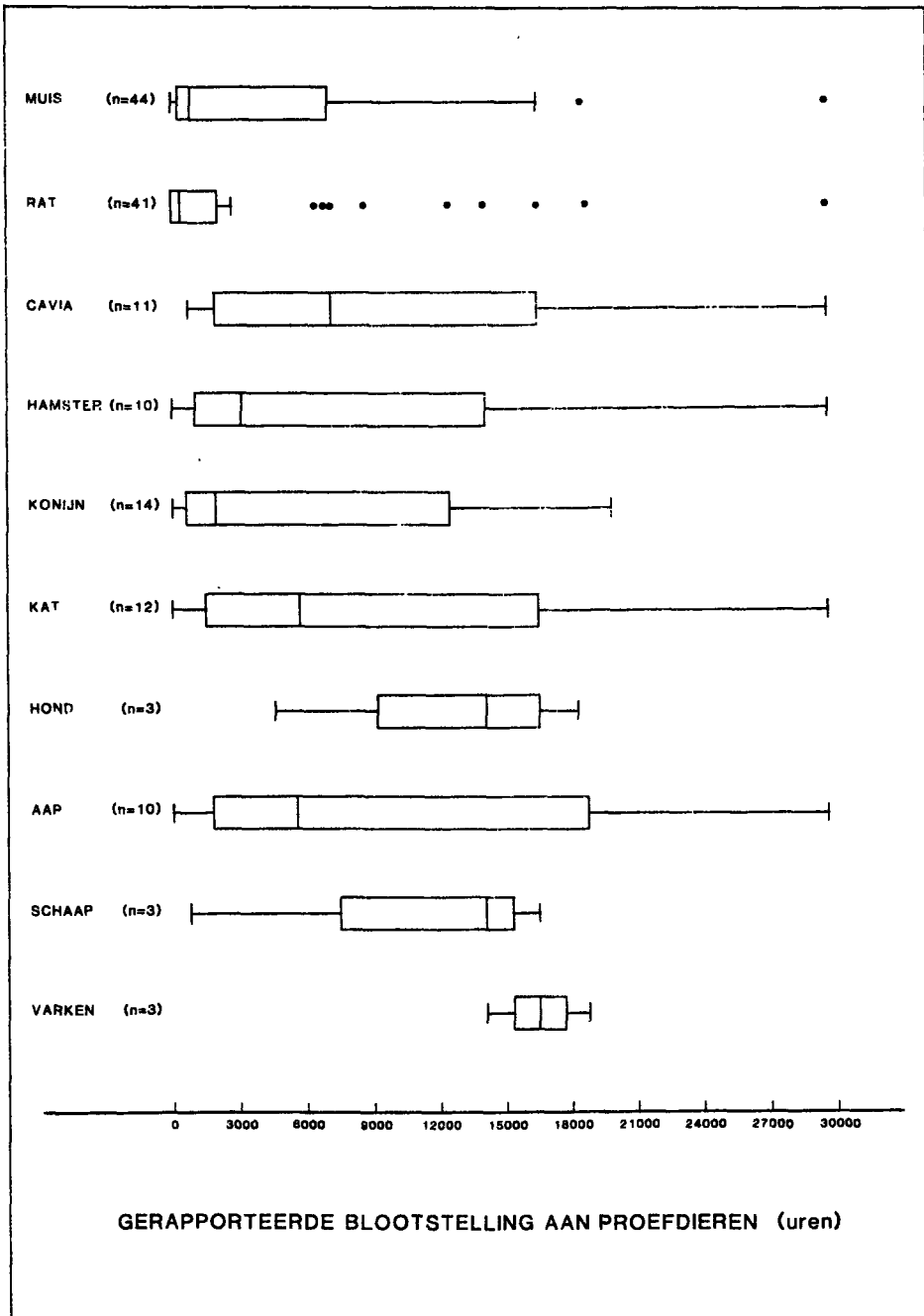
In tabel 6 wordt de mate van blootstelling naar diersoort gegeven.

Tabel 6 De mate van blootstelling aan proefdieren

proefdiersoort	mate van blootstelling		
	geen	sporadisch	meer dan incidenteel
muis	12	21	44
rat	4	32	41
cavia	61	5	11
hamster	62	5	10
kenijn	39	24	14
kat	63	2	12
hond	72	2	3
aap	66	1	10
schaap	72	2	3
varken	72	2	3
kip	76	-	1
duif	76	-	1

Aan diegenen die meer dan incidenteel zijn blootgesteld, is tevens gevraagd een indruk te geven van het aantal uren dat men per dag, week of maand met een diersoort in contact is, alsmede het aantal jaren dat dit contact reeds bestaat. Hieruit is vervolgens de totale expositieduur per proefdiersoort berekend in uren. Als normen zijn gehanteerd: 40 uur per week; 52 weken per jaar. In figuur 4 is de totale expositieduur per diersoort uitgezet.

Figuur 4 De verdeling van de gerapporteerde blootstellingsduur bij personen die meer dan incidenteel zijn blootgesteld, naar diersoort



Beschouwing van tabel 6 en figuur 4 leidt tot de volgende conclusies:

- Veel soorten proefdieren en verschillende blootstellingsduren aan deze dieren maken de blootstelling nogal gevarieerd.
- Met name bij de rat valt het op dat de blootstellingsduur voor de meeste betrokkenen zeer kort is. Hiernaast is bij enkele personen sprake van zeer lange blootstellingsduur.

Een samenvatting van deze maten kan worden gegeven door de expositie niet meer per proefdier doch over alle proefdiersoorten tezamen te bekijken. Hieruit volgt dat voor wat betreft de mate van blootstelling in de proefgroep, iedereen is blootgesteld. Dat wil zeggen dat 16 personen sporadisch en 61 meer dan incidenteel met één of meer proefdieren in contact komen.

Voor het bepalen van de duur van de blootstelling aan meer dan één proefdier-soort kan echter niet volstaan worden met het optellen van de afzonderlijke duren.

Een betere indruk van de duur van de expositie kan verkregen worden uit het aantal jaren dat de verschillende personen in de proefgroep in hun dienstbetrekking werkzaam zijn. Tabel 7 geeft hiervan een overzicht.

Tabel 7 Lengte van het dienstverband binnen de proefgroep (n=77)

Dienstverband	n
< 1.0 jaar	12
1.0 - 4.9 jaar	29
5.0 - 14.9 jaar	30
≥ 15 jaar	16

6.4 Klachten

Van de 77 personen in de proefgroep zegt ruim 22% dat neus-, oog- en bronchiale klachten door contact met proefdieren geprovoceerd worden.

6.5 Serologie

Bij 72 van de 77 personen uit de proefgroep zijn specifieke IgE antistoffen tegen de door hen als contact gemelde proefdiersoorten bepaald.

In totaal zijn bij 6 personen in de proefgroep positieve RAST uitslagen gemeld, die als volgt verdeeld zijn (tabel 8 en 9):

Tabel 8 De verdeling van positieve RAST-scores bij personen beroepshalve blootgesteld aan proefdieren, per diersoort* (n=72)

Proefdiersoort	RAST-score positief**	Totaal aantal geexponeerden
Muis	3	61
Rat	6	68
Konijn	1	35
Cavia	1	15
Hamster	1	14
Kat		13
Aap		10
Hond		4
Schaap		4
Varken		4
Kip		1
Duif		1

* Bij 5 personen zijn geen serologische bepalingen gedaan

** Positief wil zeggen ≥ 0.6 CRU/ml

Tabel 9 Overzicht van RAST-scores tegen proefdieren bij 6 personen die één of meer positieve RAST-scores hebben

persoonsnummer	rat	muis	konijn	cavia	kat
1.	+	+		+	+
2.	+	+			
3.	+	+			
4.	+		+		
5.	+				
6.	+				

Uit tabel 8 en 9 blijkt :

- De expositie aan de rat (vrijwel iedereen) staat centraal alsmede de op de rat ontwikkelde positieve RAST-score;
 - Een positieve RAST-score is voornamelijk ontwikkeld op knaagdieren;
 - Combinaties van positieve RAST-scores t.o.v. proefdieren treden vaak op.
- Hiernaast bleek in een aantal gevallen bij personen die geen expositie aan proefdieren rapporteerden ook een positieve RAST-score aanwezig te zijn (muisurine 2x, katepitheel 5x).

7. PROEFDIERALLERGIE

7.1 Inleiding

Op grond van het in het voorafgaande gepresenteerde zal thans gepoogd worden door combinatie van uitkomsten inzicht te verkrijgen in het voorkomen van proefdierallergie binnen de proefgroep. Centraal staat hierbij de vraag op welke wijze het begrip 'proefdierallergie' nader gedefinieerd kan worden.

Men kan hiervoor drie benaderingswijzen kiezen:

- De klachten door contact met proefdieren;
- Het aantonen van specifieke IgE-antistoffen tegen producten van proefdieren;
- Een combinatie van beide.

In het volgende zal aan bovengenoemde gedachtengang nader invulling worden gegeven.

7.2 De klachten

7.2.1 Prevalentie

Zoals in § 5.4 vermeld werd, blijkt in de totale onderzoekspopulatie bij 30% van de personen slijmvliesklachten te worden geprovoceerd door huisstofmijten, graspollen of huisdieren. Hiernaast vermeldt 22% van de proefgroep klachten door contact met proefdieren.

Kennelijk lukt het de ondervraagden onderscheid te maken tussen 'algemene' klachten en 'specifieke' klachten op het werk. In het volgende wordt bekeken hoe hiervan de onderlinge samenhang is.

7.2.2 Algemene atopische klachten en klachten bij proefdieren

Binnen de proefgroep levert de vergelijking van bestaande algemene atopische klachten met de klachten door contact met proefdieren, het volgende beeld (tabel 10).

Tabel 10 Atopische klachten en klachten door proefdieren binnen de proefgroep (n=77)

ATOPISCHE KLACHTEN (neus/ogen/longen) geprovoceerd door huisstofmijten, graspollen en katepitheel	KLACHTEN GEPROVOCEERD DOOR CONTACT MET PROEFDIEREN		Totaal
	ja	neen	
ja	14	9	23
neen	3	51	54
totaal	17	60	77

(Fisher exacttest: $P < 0.0001$)

Dit wil dus zeggen dat 14 personen binnen de groep met algemene atopische klachten ook klachten bij blootstelling aan proefdieren hebben (61%). Bij de 54 personen zonder dergelijke algemene klachten is dit percentage 6%.

7.2.3 Blootstelling aan proefdieren en klachten hierdoor

Nadat in de vorige paragraaf inzicht is verkregen in de samenhang tussen algemeen atopische klachten en klachten geprovoceerd door proefdieren, is het interessant de relatie te onderzoeken van de laatstgenoemde klachten met de blootstelling aan proefdieren. De gerapporteerde mate van blootstelling (spora-disch/wel) en de mogelijke blootstellingsduur in dienstjaarklassen levert ten aanzien hiervan informatie op.

Aangezien de aanwezigheid van huisdieren op het optreden van klachten t.a.v. proefdieren mogelijk van belang kan zijn is dit ook bij de analyse betrokken. Tabel 11 geeft van een en ander een beeld.

Tabel 11 De relatie tussen gerapporteerde blootstelling en klachten door proefdieren binnen de gehele proefgroep en bij personen zonder huisdieren

Gerapporteerde blootstelling	Klachten door proefdieren			Klachten door proefdieren (groep zonder huisdieren)		
	ja	neen	totaal	ja	neen	totaal
sporadisch wel	2 15	14 46	16 61	1 6	3 20	4 26
	17	60	77	7	23	30
	$\chi^2_{(1)}=0.49: P=0.48$			$\chi^2_{(1)}=0.00: P=1.00$		
Duur van de blootstelling (dienstjaren)	Klachten door proefdieren			Klachten door proefdieren (groep zonder huisdieren)		
	ja	neen	totaal	ja	neen	totaal
< 1.0 jaar	0	12	12	0	5	5
1.0 - 4.9 jaar	11	18	29	4	7	11
5.0 - 14.9 jaar	3	17	20	2	6	8
≥15.0 jaar	3	13	16	1	5	6
	17	60	77	7	23	30
	$\chi^2_{(3)}=8.32: P=0.04$			$\chi^2_{(3)}=2.73: P=0.43$		

Conclusie van het bovenstaande is:

- het hebben van klachten geprovoceerd door proefdieren en de mate van expositie aan proefdieren zijn niet gerelateerd. Ook het hebben van huisdieren is hierop niet van invloed.
- gedurende het eerste dienstjaar worden geen klachten gerapporteerd en in de daarop volgende periode van 4 jaar relatief veel, waarna vervolgens de klachten weer afnemen. Men kan zich afvragen of hier sprake is van een 'healthy worker effect'

7.3 De serologie

7.3.1 Prevalentie

Zoals in § 6.5 werd beschreven hebben 6 personen uit de proefgroep een positieve RAST-score t.o.v. proefdieren (8%).

Bij het hanteren van de uitslagen van de RAST-scores als serologische maat voor de aanwezigheid van proefdierallergie doen zich twee problemen voor.

Bij alle proefpersonen is specifiek IgE tegen rat- en muisurine bepaald, doch voor andere proefdieren is dit alleen bepaald bij die personen, die (achteraf) aangaven met de betreffende dieren in contact te komen. Dit wil dus zeggen, dat het in principe mogelijk is dat ook bij anderen in de proefgroep (niet bepaalde) specifieke IgE-antistoffen voor een dergelijk proefdier aanwezig zijn, al dan niet als gevolg van een expositie buiten het werk of in het verleden binnen het werk.

Argument hiervoor is dat, zoals in § 6.5 vermeld werd, binnen de proefgroep bij een aantal personen die naar hun zeggen niet met proefdieren in contact kwam, zowel een positieve RAST-score voor muisurine als katepitheel is aangetoond.

Aangezien bepalingen van specifiek IgE tegen katepitheel en muisurine bij alle personen zijn verricht zijn die uitslagen van iedereen bekend. De vraag is nu of de specifieke IgE-antistoffen die gevonden zijn bij de anamnestiche beroepshalve geexponeerden, toegeschreven moeten worden aan de gerapporteerde blootstelling in het werk of aan contact met 'proefdieren' in de huiselijke situatie. De enige informatie die hierover beschikbaar is bestaat uit het antwoord op de vraag of de onderzochte al dan niet in het bezit is van huisdieren.

Uit de antwoorden blijkt dat alle personen met een duidelijke RAST-score tegen proefdieren, zeggen huisdieren te hebben.

Conclusies op basis van het voorgaande zijn dat:

- Een aantal personen uit de proefgroep op basis van eerdere expositie of van blootstelling buiten het beroep, specifieke IgE-antistoffen tegen (proef)dieren ontwikkeld kan hebben, die door het ontbreken van IgE uitslagen niet opgespoord zijn;
- De gevonden positieve RAST-scores alle voorkomen bij personen die weliswaar beroepshalve aan proefdieren zijn geexponeerd, doch tevens zeggen in het bezit te zijn van huisdieren.

Rekening houdend met de genoemde beperkingen, zal in het volgende nader onderzocht worden hoe de onderlinge samenhang is tussen RAST-scores voor proefdieren en 'algemene' RAST-scores voor gebruikelijke inhalatie-allergenen als huisstofmijten, graspollen en katepitheel.

7.3.2 RAST-scores voor proefdieren en RAST-scores voor huisstofmijten, graspollen en katepitheel.

Voor het onderzoek van de relatie tussen RAST-scores voor proefdieren en 'algemene' RAST-scores is gebruik gemaakt van 2 geconstrueerde maten.

Zoals in § 6.5 vermeld werd, treden combinaties van positieve RAST-scores t.o.v. proefdieren vaak op. Rekening houdend met de overlap tussen de contacten met de verschillende diersoorten is een 'overall maat' voor sensibilisatie van de proefgroep ontwikkeld. Hierbij valt de groep uiteen in RAST-score positief en RAST-score negatief.

Op analoge wijze is uit de uitslagen van de specifieke IgE-antistoffen voor huisstofmijten, graspollen en katepitheel, rekening houdend met overlap, een serologische maat samengesteld, die als het ware de atopische constitutie representeert.

In tabel 12 worden de resultaten van beide maten met elkaar vergeleken.

Tabel 12 RAST-scores voor proefdieren en voor huisstofmijten/graspollen/katepitheel binnen de proefgroep (n=77)*

RAST-score algemeen (huisstofmijten, graspollen katepitheel)	RAST-score voor proefdieren (alle proefdieren)		totaal
	RAST negatief	RAST positief	
RAST negatief	53	1	54
RAST positief	13	5	18
Totaal	66	6	72

(Fisher exact test: $P=0.001$)

* Bij 5 personen zijn geen serologische bepalingen verricht

Dit wil dus zeggen dat bij 5 personen met specifieke IgE antistoffen tegen proefdieren tevens een atopische constitutie zoals in dit rapport gedefinieerd, aantoonbaar is.

Dertien personen daarentegen zijn wel positief ten opzichte van huisstofmijten, graspollen en katepitheel doch niet ten opzichte van proefdieren.

7.3.3 Blootstelling en RAST-scores voor proefdieren

In tabel 13 is een vergelijking gemaakt tussen de geconstrueerde totaalmaat voor positieve RAST-scores voor proefdieren en de twee maten voor blootstelling, zoals eerder besproken.

Tabel 13 De relatie tussen gerapporteerde blootstelling aan proefdieren en positieve RAST-scores voor proefdieren binnen de proefgroep (n=77)*

Gerapporteerde blootstelling	Alle onderzochten			Onderzochten zonder huisdieren		
	neg. RAST	pos. RAST	totaal	neg. RAST	pos. RAST	totaal
sporadisch	14	-	14	3	-	3
wel	52	6	58	25	-	25
Totaal	66	6	72	28	-	28

Fisher exact test: P=0.26

Duur van de blootstelling totaal	Alle onderzochten			Onderzochten zonder huisdieren		
	neg. RAST	pos. RAST	totaal	neg. RAST	pos. RAST	totaal
< 1.0 jaar	11	-	11	5	-	5
1.0 - 4.9 jaar	24	3	27	11	-	11
5 - 14.9 jaar	18	1	19	7	-	7
≥ 15.0 jaar	13	2	15	5	-	5
Totaal	66	6	72	28	-	28

$\chi^2_{(3)}=2.00$: p=0.57

* Bij 5 personen zijn geen serologische bepalingen verricht

Conclusie van het bovenstaande is dat de vorming van specifiek IgE tegen proefdieren niet afhankelijk is van het gerapporteerde niveau van blootstelling aan deze dieren.

7.4 RAST-scores voor proefdieren en klachten bij proefdiercontact

Als volgende stap in de precisering van het begrip 'proefdierallergie' wordt in tabel 14 de vergelijking gemaakt tussen de neus-, oog- en bronchiale klachten, waarvan gemeld is, dat deze geprovoceerd worden door contact met proefdieren en de aanwezigheid van specifieke IgE-antistoffen tegen proefdieren, zoals uitgedrukt in de RAST-score.

Tabel 14 De relatie tussen specifieke klachten en specifieke serologie binnen de proefgroep (n=77)*

klachten geprovoceerd door contact met proefdieren	RAST-score voor proefdieren		totaal
	RAST negatief	RAST positief	
ja	9	6	15
neen	57	-	57
totaal	66	6	72

(Fisher exact test: $p < 0.001$)

* bij 5 personen zijn geen serologische bepalingen verricht

Uit deze tabel blijkt, dat 6 van de 15 personen met klachten, geprovoceerd door contact met proefdieren, een positieve RAST-score hebben (40%). Bij degenen, die geen klachten aangeven bij contact met proefdieren, is ook geen positieve RAST-score gevonden (0%).

8. DISCUSSIE

In dit hoofdstuk zullen de bevindingen uit de literatuur, die in hoofdstuk 2 beschreven werden, vergeleken worden met de resultaten van het hiervoor gerapporteerde onderzoek.

De hoofdconclusies uit de literatuur kunnen als volgt worden samengevat:

- Muis en rat zijn de meest gebruikte proefdieren;
- Goed inzicht in aard en omvang van het voorkomen van proefdierallergie ontbreekt;
- Prevalentiecijfers variëren van 12 tot 32%;
- Anamnestic is het niet altijd mogelijk om onderscheid te maken tussen allergische reacties en reacties op basis van hyperreactiviteit van de luchtwegen;
- De verschijnselen doen zich voor in de vorm van rhinoconjunctivitis, eventueel gevolgd door astmatische klachten;
- Het verband tussen het optreden van allergische verschijnselen enerzijds en de mate en duur van het contact met proefdieren is onduidelijk;
- Een atopische constitutie zou een grotere kans geven op astma door contact met proefdieren;
- Slijmvliesklachten in contact met proefdieren gaan in lang niet alle gevallen gepaard met de vorming van specifieke IgE antistoffen en omgekeerd.

Alvorens de resultaten van het onderzoek vergeleken worden met de voornaamste conclusies uit de literatuur, dient nader aangeduid te worden wat men onder het begrip proefdierallergie wil verstaan. dat wil dus zeggen welke definitie men hanteert.

Bij klinisch belangrijke allergieën bestaat er een correlatie tussen de anamnese (typische provocatie van de klachten) en de bevindingen van het allergologisch onderzoek. Het is in elk geval onjuist op grond van alleen anamnestiche gegevens tot de diagnose allergie te besluiten. Huidtesten vormen de meest gevoelige methode om specifieke IgE-antistoffen aan te tonen.

Testextracten met huidproducten van muis en rat en andere proefdieren (uitgezonderd kat) zijn echter slecht gestandaardiseerd, zodat men de kans loopt bij gebruik van in wezen te sterke testconcentraties zwakke aspecifieke reacties als uiting van een IgE-gemedieerde allergie te beschouwen. Met muis- en raturine kunnen geen huidtests worden gedaan. In het algemeen wordt aangenomen, dat juist eiwitten in de urines van muis en rat de belangrijkste inhalatie-allergenen vormen, vandaar dat in principe gekozen is voor een serologische bepaling van specifieke IgE-antistoffen hiertegen d.m.v. de radio-allergo-sorbent test (RAST).

Dan volgt nu de vergelijking tussen de resultaten van dit onderzoek en de literatuur.

Ook in dit onderzoek zijn het de muis en de rat, waarmee men het meest als proefdier te maken krijgt, gevolgd door het konijn.

Wat betreft de prevalentie van proefdierallergie lijkt het mogelijk een schatting te maken van het voorkomen binnen de populatie die aan het onderzoek heeft deelgenomen.

Hierbij is de volgende redenering gevolgd:

- Binnen de totale populatie (n=149) zegt 56% klachten van de slijmvliezen van neus en/of ogen en/of long te hebben.
- Binnen de totale populatie (n=149) zegt 30% bovendien, dat deze klachten geprovoceerd worden door contact met huisstof, en/of graspollen en/of huisdieren.
- Binnen de proefgroep (n=77) verklaart 22% dat de neus-, oog- en bronchiale klachten geprovoceerd worden door contact met proefdieren.

Wat betreft de RAST-scores voor proefdier-allergenen valt het volgende op te merken:

- Binnen de proefgroep (n=72) blijkt 25% een duidelijke RAST-score tegen huisstofmijten, graspollen, katepitheel te hebben ontwikkeld;
- Binnen de proefgroep (n=72) blijken 6 personen (8%) specifiek IgE tegen een of meer proefdiersoorten te hebben ontwikkeld. Bij alle zes is sprake van een sensibilisatie tegen de rat. Hierbij moeten echter twee kanttekeningen gemaakt worden:
 - o Aangezien niet bij alle personen uit de proefgroep specifieke IgE antistoffen tegen alle proefdiersoorten zijn bepaald, zou het percentage personen met een serologisch bepaalde allergie tegen proefdieren mogelijk verhoogd moeten worden. Er zou in dat geval sprake zijn van onderrapportage.
 - o Hiernaast blijkt het voorkomen van specifiek IgE tegen proefdieren samen te hangen met de aanwezigheid van huisdieren bij de betrokken personen. Theoretisch zou dit kunnen betekenen dat de vastgestelde sensibilisatie veroorzaakt is door contact met 'proefdieren' buiten de werksituatie. Er zou dan sprake zijn van overrapportage.

Het bovenstaande overziend lijkt het verstandig het begrip proefdierallergie te definiëren aan de hand van het gelijktijdig aanwezig zijn van klachten in contact met proefdieren en van specifieke IgE antistoffen tegen proefdieren. Volgt men deze redenering dan is de prevalentie van proefdierallergie in de onderzochte populatie (n=72) 8%. Dit is lager dan in de literatuur vermelde studies.

Vervolgens moet nog vermeld worden, dat noch de klachten door contact met proefdieren, noch de gevonden RAST-scores voor proefdieren verband lijken te houden met de gerapporteerde mate en duur van contact met de proefdieren. Deze bevindingen kunnen geheel of gedeeltelijk samenhangen met een z.g. 'healthy worker effect', waarbij vroegere werknemers wegens allergische klachten op het bedrijf, al snel weer vertrokken naar een andere baan zonder contact met proefdieren.

Als zodanig stemmen deze bevindingen overeen met de literatuur.

Voor zover een verhoogd totaal IgE-gehalte kan wijzen op het bestaan van een atopische constitutie, zou dat in verhoogde mate in de proefdiergroep het geval zijn. Ook deze bevinding gaat in dezelfde richting als de literatuur.

Tenslotte valt ook in deze studie weer op, dat lang niet alle personen, die klachten aangeven bij contact met proefdieren, ook een serologisch geverifieerde allergie voor deze proefdieren hebben.

9. SAMENVATTING EN CONCLUSIES

In dit rapport wordt verslag gedaan van een onderzoek om meer inzicht te krijgen in het optreden van allergie bij personen die in hun werk in contact komen met proefdieren. Aanleiding tot dit onderzoek was dat inzicht in de aard en omvang van deze problematiek in Nederland onvoldoende werd geacht.

In het onderzoek, dat uitgevoerd is door de afdeling Allergologie van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam en het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO, werden twee groepen personen onderzocht. De ene groep is afkomstig uit drie instituten van de Medische Faculteit van de Erasmus Universiteit Rotterdam (EUR) en kan in het werk in contact komen met proefdieren. De andere groep, die zoveel mogelijk uit naar achtergrondkenmerken (sexe, leeftijd, functieniveau) vergelijkbare personen bestaat, wordt gevormd door wetenschappelijk en niet-wetenschappelijk personeel van de Economische faculteit van de EUR.

Na toestemming van de betrokken autoriteiten werd bij de deelnemers een standaard allergologische anamnese opgenomen en vervolgens een bloedmonster afgenomen voor het bepalen van eosinofiele bloedlichaampjes en het verrichten van serologisch onderzoek.

In totaal is door 92 mannen en 57 vrouwen aan het onderzoek deelgenomen, die gelijk over de proefgroep (n=77) en over de contrôlegroep (n=72) verdeeld waren.

Het doel van het onderzoek was antwoord te vinden op de volgende vragenstellingen:

- Hoe hoog is de prevalentie van proefdierallergie bij een groep personen, die in hun werk in contact komen met proefdieren?
- Bestaat er een verband tussen de mate van expositie aan proefdieren en het voorkomen van proefdierallergie?
- In hoeverre is proefdierallergie gerelateerd aan een reeds bestaande atopische constitutie?

Belangrijke punten voor de beantwoording van bovengenoemde vragen zijn de definities van proefdierallergie en atopische constitutie.

Bij klinisch belangrijke allergieën bestaat er een correlatie tussen de anamnese (typische provocatie van de klachten) en de bevindingen van het allergologisch onderzoek. Wat betreft dit laatste is in dit onderzoek gekozen voor een serologische bepaling van specifieke IgE-antistoffen tegen eiwitten in de urines van muis en rat en tegen de andere proefdieren waarmee contact vermeld werd.

Van proefdierallergie is nu sprake indien de betrokkene zowel klachten van neus, oog of longen in contact met proefdieren meldt, als specifieke IgE antistoffen tegen een of meer proefdiersoorten blijkt te hebben ontwikkeld. Dit blijkt bij 6 personen binnen de proefgroep het geval te zijn. Dit wil dus zeggen dat de gevonden prevalentie 8% bedraagt.

Indien men uitsluitend op de klachten zou afgaan, dan blijken bij 22% van de proefgroep neus-, oog- en bronchiale klachten geprovoceerd te worden door contact met proefdieren.

De mate van blootstelling is bepaald door de onderzochten een schatting te laten maken van de mate waarin men contact heeft met de verschillende diersoorten. Hierbij moest men een onderscheid maken in niet, sporadisch of meer dan incidenteel.

Aan diegenen die meer dan incidenteel zijn blootgesteld is tevens gevraagd een indruk te geven van het aantal uren dat men per dag, week of maand met een diersoort in contact is, alsmede het aantal jaren dat dit contact reeds bestaat. Hieruit is vervolgens de totale expositieduur per proefdiersoort berekend in uren. Als normen zijn gehanteerd: 40 uur per week; 52 weken per jaar.

Uit de analyse van de onderzoeksresultaten is gebleken, dat noch de klachten door contact met proefdieren noch de gevonden RAST-scores voor proefdieren verband lijken te houden met de gerapporteerde mate en duur van contact met de proefdieren. Hiernaast blijkt de mediane blootstellingsduur aan de rat zeer kort te zijn, terwijl de gevonden positieve RAST-scores op een sterke sensibilisering door dit proefdier wijzen. Al deze bevindingen kunnen geheel of gedeeltelijk samenhangen met een z.g. 'healthy worker effect', waarbij vroegere werknemers wegens allergische klachten op het bedrijf al snel weer vertrokken naar een andere baan zonder contact met proefdieren. Hiermee is dus de tweede onderzoeksvraag beantwoord.

Van een atopische constitutie wordt in dit onderzoek gesproken indien bij de betreffende persoon sprake is van oog-, neus- en/of bronchiale klachten op basis van een IgE-gemedieerde allergie voor de gewone inhalatie-allergenen als huisstofmijten, gras- en andere pollens, diverse dierlijke huidproducten e.d.

Uit de gegevens van dit onderzoek blijkt dat in de totale onderzoeksgroep oog-, neus- en bronchiale klachten geprovoceerd door contact met huisstofmijten, graspollen en/of huisdieren in sterke mate samenhangen met de aanwezigheid van specifieke antistoffen tegen deze allergenen in het bloed. Bij de proefgroep blijkt dat 61% van diegenen die atopische klachten zeggen te hebben ook klachten melden bij blootstelling aan proefdieren. Bij de 54 personen zonder dergelijke klachten is dit percentage 6%.

De analyse van de RAST-scoregegevens levert een analoog beeld.

Vijf van de 18 personen met een positieve RAST-score voor huisstofmijten, graspollen en/of kat epitheel (28%) hebben tevens antistoffen ontwikkeld tegen een of meer proefdieren. Voor diegenen met een negatieve algemene RAST-score is dit percentage bijna 2%.

Bovendien blijken naar verhouding in het serum van de personen uit de proefgroep de waarden van het totaal IgE-gehalte, als mogelijke indicator voor het bestaan van een atopische constitutie, hoger te zijn dan in de controlegroep.

Het lijkt dus gerechtvaardigd op grond van het bovenstaande ook de derde onderzoeksvraag positief te beantwoorden.

Zoals in de inleiding van het rapport vermeld staat had de hier gerapporteerde studie tevens ten doel een onderbouwing te geven voor een advies over het opzetten van een onderzoeksprogramma op het terrein van proefdierallergie. Men dient zich te realiseren dat hier sprake is van een transversaal onderzoek, waaruit een aantal aspecten van deze problematiek valt te destilleren. Voor het verkrijgen van inzicht in de vraag op welke wijze en bij welke personen zich in de loop der tijden een allergie in contact met proefdieren zal ontwikkelen, geeft een dergelijk onderzoek onvoldoende handvatten. Naar de mening van de auteurs zou hiervoor een longitudinale studie een betere oplossing geven.

LITERATUUR

1. SORREL, A.H., GOTTESMAN, J. Mouse allergy. Case report. *Ann. Allergy* 1957; 15: 662-3
2. HOOLBOOM, H., VERMEER, L.P.H. Allergie door het omgaan met proefdieren. Een eerste verkenning. Leiden: NIPG-TNO, 1985.
3. TAYLOR, A.N., LONGBOTTOM, J.E., PEPYS, J. Respiratory allergy to urine proteins of rats and mice. *Lancet* 1977; II: 847-9.
4. ANON. Allergic reactions to laboratory animals. *Vet. Rec.* 1980; 107: 122-3.
5. LONGBOTTOM, J.L. Characterization of allergens from urines of experimental animals. In: Kerr J.W., Ganderton, M.A. eds. *Proceedings of invited symposia, 11th Int. Congr. Allergol. Clin. Immunol.* London: Mac Millan, 1983: 525-9.
6. PLATTS MILLS T.A.E., LONGBOTTOM, J., EDWARDS, J. COCKROFT, A., WILKINS, S. Occupational asthma and rhinitis related to laboratory rats: serum IgG and IgE antibodies to the rat urinary allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 79: 505-15.
7. COCKROFT, A., EDWARDS, J., MCCARTHY, P., ANDERSON, N. Allergy in laboratory animal workers. *Lancet* 1981; I: 827-30.
8. LUTSKY, I.I., NEUMAN, J. Laboratory animal dander allergy. An occupational disease. *Ann. Allergy* 1975; 35: 201-5.
9. NEUMAN-TAYLOR, A.J. Laboratory animal allergy. *Eur. J. Respir. Dis.* 1982; 63 (suppl. 123): 60-4.
10. GROSS, W.J. Allergy to laboratory animals. Epidemiologic, clinical and physiologic aspects, and a trial of cromolyn in its management. *J. allergy Clin. Immunol.* 1980; 66, 158-65.
11. LONGBOTTOM, J.L. Occupational allergy due tot animal allergens. *Clin. Immunol. Allergy* 1984; 4: 19-36.
12. SLOVAK, A.J., HILL, A.N. Laboratory animal allergy. A clinical survey of an exposed population. *Br. J. Ind. Med.* 1981; 38: 38-41.
13. DAVIES, G.E., MCARDLE, L.A. Allergy to laboratory animals. A survey by questionnaire. *Int. Arch Allergy Appl. Immunol.* 1981; 64: 302-7.
14. BEESON, M.F., DEWDNEY, J.M. EDWARDS, A.G. et.al. Prevalence and diagnosis of laboratory animal allergy. *Clin. Allergy* 1983; 13: 433-42.
15. DAVIES, G.E. et al. Allergy to laboratory animals. A retrospective and a prospective study. *Br. J. Ind. Med.* 1983; 40: 442-9.
16. WEISSENBACK, T. WUHRICH, B. WEIHE, W.H. Labortier-Allergien. Eine epdemologische, allergologische Studie bei Labortierexponierten Personen. *Schweiz Med. Wochenschr.* 1988; 118: 930-8.
17. AGRUP, G., BELIN, L., SOSTEDT, L., SKERFVING S. Allergy to laboratory technicians and animal keepers. *Br. J. Ind. Med.* 1986; 43: 192-8.

18. LUTSKY, I.I., BAUM, G.L. TECHTAL, H., MAZAR, A., AIZER F., BAR-SELA, S. Respiratory disease in animal house workers. Eur. J. Respir. Dis. 1986; 69: 29-35.
19. HOAGLIN, D.C., MOSTELLER, F., TUKEY, J.W. Understanding Robust and Exploratory Data Analysis. (New York, Wiley, 1983)

BIJLAGEN

allergologie

dr. P. H. Dieges, allergoloog

datum
doorkiesnummer
ons kenmerk
uw kenmerk
onderwerp

010-63.6170-6171
PHD/LS

het ziekenhuis dijkzigt vormt samen met
het sophia kind ziekenhuis het
academisch ziekenhuis rotterdam

ziekenhuis dijkzigt

dr. molewaterplein 40
3015 GD rotterdam
telefoon 010-63 92 22 of doorkiesnummer
telex 25267

• Zeer geachte Heer/Mevrouw,

Gaarne vragen wij Uw aandacht voor het volgende. Er bestaat sinds 2 jaar een werkgroep Proefdierallergie van de Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek (CARGO/TNO). Deze werkgroep heeft in het afgelopen jaar een enquête gehouden in Nederland over het voorkomen van proefdierallergie. Uit het resultaat van deze enquête zou de gevolgtrekking gemaakt kunnen worden, dat proefdierallergie in Nederland weinig zou voorkomen. Dit is echter in tegenspraak met een aantal onderzoeken uit de literatuur en de ervaring van een aantal Nederlandse artsen, n.l. dat proefdierallergie wel vrij vaak zou voorkomen. Derhalve heeft de werkgroep besloten om een oriënterend onderzoek te doen over proefdierallergie bij een groep van 50 mensen die met proefdieren in contact komen en bij 50 personen, die geheel niet met proefdieren in contact komen. Indien blijkt, dat proefdierallergie inderdaad vrij veel voorkomt, zal de werkgroep een nationaal prospectief onderzoek over proefdierallergie opzetten.

Het onderzoek naar het voorkomen van proefdierallergie zal in Rotterdam worden uitgevoerd door Dr. P.H. Dieges, allergoloog, en Mevrouw H.J.C. Mulder-Willems, arts assistent, beiden van de Afdeling Allergologie van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt.

Het onderzoek zal plaatsvinden bij twee instituten van de Faculteit der Geneeskunde/EUR, waar met proefdieren wordt gewerkt en wel bij ongeveer 50 personen. Voor een goede beoordeling van de bevindingen bij medewerkers van instituten met proefdieren, is het nodig dat ook ongeveer 50 personen worden onderzocht die niet met proefdieren te maken hebben (medewerkers van de Economische en Juridische Faculteit/EUR).

Het Rotterdamse Onderzoek wordt uitgevoerd onder supervisie van voormelde werkgroep en van de Bedrijfs Geneeskundige Dienst van de Erasmus Universiteit/Academisch Ziekenhuis Rotterdam. Het onderzoek is aangemeld bij de Medisch Ethische Commissie Medische Faculteit/Academisch Ziekenhuis Rotterdam en is hierdoor goedgekeurd.

U ontvangt deze brief omdat U juist wel of juist niet met proefdieren in aanraking komt. Gaarne zouden wij Uw medewerking willen vragen voor dit onderzoek. Dit onderzoek houdt in, dat U éénmaal op een vrijdag naar de E.H.B.O.-kamer, E 3120, op WOUDESTEIN komt. Aan de hand van een vragenlijst wordt U dan ondervraagd over klachten van neus, ogen, longen en huid, al of niet in samenhang met contact met proefdieren

Dijkzigt

of met andere z.g. allergenen, zoals huisstof(mijten), stuifmeel van gras, huidproducten van andere dan proefdieren. Tevens zal dan gevraagd worden, of U bereid bent om 2buisjes bloed af te staan: 1 buisje bloed voor de bepaling van specifieke allergische antistoffen (IgE) tegen voormelde "allergenen", 1 buisje bloed voor bepaling van het totaal aantal eosinofiele witte bloedcellen (het aantal van deze cellen is bij allergie vaak verhoogd in het bloed). Na afsluiting van het onderzoek zal aan de deelnemers het resultaat van diverse onderzoeken worden meegedeeld. Het ligt in de bedoeling om de gegevens van het onderzoek door te geven aan de Bedrijfs-Gezondheids Dienst van de Erasmus Universiteit Rotterdam/Academisch Ziekenhuis Dijkzigt, tenzij U daartegen bezwaar hebt (e.e.a. aan de hand van een schriftelijke verklaring, die U ter plaatse kunt ondertekenen).

Gaarne hopen wij, dat U Uw medewerking aan het onderzoek zult verlenen. U kunt desgewenst ook nog eerst mondeling overleggen met één van de ondertekenaars van deze brief. Zoals U waarschijnlijk bekend is, wordt de betrouwbaarheid van onderzoekresultaten het grootst, wanneer alle daartoe gevraagde personen hun medewerking willen geven. Hierbij zou ik U willen verzoeken of U onderstaande invulstrook wilt invullen en opsturen in bijgesloten portvrije envelop.

U bij voorbaat dankend voor Uw medewerking,

Hoogachtend,

Dr. P.H. Dieges, allergoloog

Mw H.J.C. Mulder-Willems, arts
assistent afdeling Allergologie

*) Dit formulier (in blokletters
ingevuld) s.v.p. opzenden in
bijgaande antwoordenveloppe
(een postzegel is niet nodig)

DEELNAME FORMULIER *)

Onderzoek Proefdierallergie Rotterdam

Ondergetekende is bereid om mee te doen aan het hierboven genoemde onderzoek.

Naam :

Geboortedatum :

M / V

Instituut :

Functie :

Telefoonnummer :

Datum :

Handtekening :

Dijkzigt

A. PERSOONLIJKE GEGEVENS.

Deze worden strikt vertrouwelijk door Dr. P.H. Dieges behandeld, c.q. bewaard en worden niet aan derden ter hand gesteld met uitzondering van de Bedrijfs-Gezondheids-Dienst AZR/EUR (*indien daarvoor toestemming is gegeven*)

Naam:

Geboortedatum:

M/V.

Instituut:

Functie:

Nummer:

(dit nummer correspondeert met nummer op vragenlijst).

Accoord met overdracht van gegevens aan BGD-AZR/EUR

Ja / nee

Datum:

Handtekening:

Dr. P.H. Dieges, allergoloog

1. Heeft U vroeger eczeem gehad?

- dauwworm (nat eczeem) in het gelaat
en/of elders (in het eerste levensjaar) ja/nee/onbekend
- droog eczeem (voornamelijk) in
elleboogsplooiën, knieholten,
andere lichaamsplekken (meestal van-
af tweede levensjaar) ja/nee/onbekend

2. ..Heeft/had U neusklachten ?

	niezen	neusloop	verstopping	geelgroen slijm
- neen				
- incidenteel				
- gehele jaar				
- alleen/voornamelijk in de maanden:				
januari				
februari				
maart				
april				
mei				
juni				
juli				
augustus				
september				
oktober				
november				
december				
sinds welk jaar				
over sinds				

b. Indien u deze klacht heeft of heeft gehad:

- is of was dit reden tot behandeling door
 - huisarts ja/nee
 - specialist ja/nee
- is of was dit reden tot verzuim ja/nee
 - Zo ja, hoeveel in laatste 12 maanden:weken
- Heeft u in de daaraan voorafgaande jaren ook wel eens om die reden van uw werk moeten verzuimen ja/nee
- is of was dit reden tot overplaatsing ja/nee
 - Zo ja, in welk jaar: 19..

3. a. Heeft/had U oogklachten ?	jeuk	branderigheid	roodheid
- neen			
- incidenteel			
- gehele jaar			
- alleen/voornamelijk in de maanden:			
januari			
februari			
maart			
april			
mei			
juni			
juli			
augustus			
september			
oktober			
november			
december			
sinds welk jaar			
over sinds			

b. Indien u deze klacht heeft of heeft gehad:

- is of was dit reden tot behandeling door

huisarts ja/nee

specialist ja/nee

- is of was dit reden tot verzuim

ja/nee

Zo ja, hoeveel in laatste 12 maanden:weken

Heeft u in de daaraan voorafgaande jaren ook wel

eens om die reden van uw werk moeten verzuimen

ja/nee

- is of was dit reden tot overplaatsing

ja/nee

Zo ja, in welk jaar:

19..

4. a. Heeft/had U longklachten?

	kortademigheid met piepen/zagen	Hoesten	Opgeven van sputum	
			wit/glazig	groen/geel
- neen				
- incidenteel				
- gehele jaar				
- alleen/voornamelijk in de maanden:				
januari				
februari				
maart				
april				
mei				
juni				
juli				
augustus				
september				
oktober				
november				
december				
- sinds welk jaar				
- over sinds				

b. Indien u deze klacht heeft of heeft gehad:

- is of was dit reden tot behandeling door

huisarts ja/nee

specialist ja/nee

- is of was dit reden tot verzuim

ja/nee

Zo ja, hoeveel in laatste 12 maanden:

.....weken

Heeft u in de daaraan voorafgaande jaren ook wel

eens om die reden van uw werk moeten verzuimen

ja/nee

- is of was dit reden tot overplaatsing

ja/nee

Zo ja, in welk jaar:

19..

5. Waardoor worden de klachten onder 2, 3 en 4 geprovoceerd ?

Allergenen	neus	ogen	longen
huisstof droog, mooi weer contact met kat hond paard cavia hamster muis rat konijn kanarie parkiet schimmels anders:			
aspecifieke prikkels:			
temperatuursovergang binnen/buiten sprays (spuitbussen) verflucht oplosmiddelen tabaksrook mist andere geuren of dampen			
Virusinfecties:			
"banale" verkoudheid griep			
Emoties			

6. Woonhuis:

eengezinswoning, etagewoning, maisonette, flat.

bouwjaar:

bewoning sinds:

verwarming: kolenkachels, gaskachels, centraal-kolen-, centraal-gas-, blokverwarming

huisdieren:	sinds	zo ja, welke klachten hiervan?
kat		
hond		
.....		
.....		
.....		

7. Werk:

Sinds hoe lang werkt U op Uw instituut? - ..jaar;maanden.

Welk(e) soort(en) proefdieren zijn er doorgaans op Uw instituut aanwezig?

Naam:	sinds	geschat aantal

Wat is Uw functie?

Welk contact heeft U met proefdieren?

Welke dieren?	↓	verzorging van dieren/hokken hoe vaak per week/duur:	Klachten hierdoor?
		bij proefnemingen hoe vaak per week/duur:	

Heeft U proefdieren in Uw zit- en/of werkkamer?

Naam:	sinds	Klachten hierdoor?

8. Komen in Uw familie ook allergische klachten van luchtwegen en/of jeugdeczeem voor ?

Familie	Jeugdeczeem (vraag 1)	Neusklachten (vraag 2)	Oogklachten (vraag 3)	Longklachte (vraag 4)
Vader				
Moeder				
Broer				
.....				
.....				
Zuster				
.....				
.....				
Kinderen van broers				
.....				
Kinderen van zusters				
.....				
Vader's kant : Grootvader				
Grootmoeder				
Oom				
.....				
Tante				
.....				
Neven				
.....				
Nichten				
.....				
Moeder's kant: Grootvader				
Grootmoeder				
Oom				
.....				
Tante				
.....				
Neven				
.....				
Nichten				
.....				

7. (vervolg)

7.

Komt U door Uw functie incidenteel met
proefdieren in stallen/werkruimten in contact?

ja/nee.

Zo ja:	Naam:	Frequentie van contact per week	Klachten hierdoor:

8. zie op pagina 5a.

9. Bent U overgevoelig voor voedsel?

ja/nee.

Zo ja:	Naam/Soort voedsel	Huiduitslag, aspect	Andere klachten. welke?

10. Bent U overgevoelig voor geneesmiddelen?

ja/nee.

Zo ja:	Naam/Soort geneesmiddel	Huiduitslag, aspect	Andere klachten. welke?

11. Heeft U wel eens contacteczeem gehad?

ja/nee.

Zo ja, voor

.....

12. Heeft U wel eens een allergie-onderzoek ondergaan?

ja/nee.

Zo ja, waarvoor was U toen allergisch ?

huisstofmijten	kat
graspollen	hond
voorjaarspollen (bomen)	paard
zomerpollen (onkruid)	cavia
	hamster
	muis
	rat
	konijn
	kanarie
	parkiet
	schimmels
	andere.....
	

December 1985.
Dr. P.H. Dieges, allergoloog

ISBN 90-6743-163-X
89097