

*Practical Issues in  
Asthma Management*

1

## BERUFSASTHMA

Dr. P. Sherwood Burge, Konsiliararzt,  
Birmingham Heartlands Hospital,  
Birmingham, Grossbritannien

**Ausgabe 24, 2001**

---

### *Practical Issues in Asthma Management*

---

#### **IMPRESSUM**

**Practical Issues in Asthma Management** ist ein internationaler Bildungsservice, der alltägliche Fragen und neue Entwicklungen in der Behandlung von Asthmapatienten präsentiert. Dieser Service wurde entwickelt, um den Bildungsbedürfnissen von Pneumologen und Pädiatern zu entsprechen, indem in jeder Ausgabe dieser Serie ein spezifisches Problemgebiet besprochen wird.

**Practical Issues in Asthma Management** wird monatlich veröffentlicht und erscheint in englischer, französischer und deutscher Sprache.

#### **Herausgeber**

P.J. Barnes, London, UK

#### **Mitherausgeber**

H.J. Neijens, Rotterdam, Niederlande

#### **Internationaler Redaktionsausschuss**

R. Ávila, Lissabon, Portugal

E. Bateman, Kapstadt, Südafrika

S-E. Dahlén, Stockholm, Schweden

L. Fabbri, Ferrara, Italien

S. Godfrey, Jerusalem, Israel

F. Kummer, Wien, Österreich

R. Pauwels, Gent, Belgien

A. Perruchoud, Basel, Schweiz

C. Picado Valles, Barcelona, Spanien

C. Roussos, Athen, Griechenland

## Verleger

Van Zuiden Communications B.V.  
Postbus 2122  
2400 CC Alphen aan den Rijn  
Niederlande  
Telefon: +31-172-476191  
Fax: +31-172-471882  
E-mail: practicalissues@zuidencomm.nl

Alle Mitteilungen, die diese Veröffentlichung betreffen, einschliesslich Bitten um Nachdrucke oder Quellenangaben, bitte an den Herausgeber dieser Serie richten unter oben genannter Adresse. Practical Issues in Asthma Management ist eine Publikation von Van Zuiden Communications B.V. und wird unterstützt durch ein Bildungsstipendium von Merck Sharp & Dohme.

ISSN 1388-7319

© 2001 Van Zuiden Communications B.V., Alphen aan den Rijn, Niederlande. Alle Rechte vorbehalten. Kein Teil dieser Ausgabe darf vervielfältigt, in einer Datenverarbeitungsanlage gespeichert, oder übertragen werden in irgendeiner Form oder Weise, sei es elektronisch, mechanisch, durch Fotokopie, Aufnahme, oder auf irgendeine andere Art, ohne vorherige schriftliche Einwilligung des Verlegers.

Der Inhalt dieser Ausgabe entspricht nicht unbedingt den Ansichten des Herausgebers, Verlegers oder Merck Sharp & Dohme. Es wird keine Haftung übernommen für Personen- und/oder Sachschäden in der Form von Produkthaftungspflicht, Fahrlässigkeit oder anderweitig, oder für den Gebrauch oder die Anwendung irgendwelcher Methoden, Produkte, Instruktionen oder Ideen, die hierin enthalten sind.>BR> Wegen der schnellen Fortschritte in der medizinischen Forschung empfiehlt der Herausgeber, dass eine unabhängige Überprüfung von Diagnosen und Arzneimitteldosierungen vorgenommen wird.

---

## *Practical Issues in Asthma Management*

---

### **DAS PROBLEM**

Bei etwa 10% der erwachsenen Asthmatiker ist die Krankheit berufsbedingt. In vielen Fällen wird das nicht erkannt, da die Diagnose von Berufsasthma noch immer eine der schwierigsten Diagnosen in der Respirationsmedizin ist [1]. Eine frühe Diagnose ist jedoch wichtig, da die Genesungsaussichten besser sind, wenn die Exposition des Patienten innerhalb von zwölf Monaten nach den ersten Symptomen beendet wird. Viele Erwerbstätige mit Berufsasthma verlieren ihre Stelle. Ihr durchschnittlicher finanzieller Verlust einige Jahre danach beträgt etwa 50% des früheren Einkommens [2]. Da Asthma bei Kindern zunimmt, wird Berufsasthma auch für Pädiater wichtig; viele Richtlinien schliessen die Beschäftigung von Asthmatikern in mit hohem Risiko verbundenen Stellungen aus.



Dr. P. Sherwood Burge

### **EINLEITUNG**

Sherwood Burge ist Spezialist für Pneumologie, Berufsmedizin sowie Allergologie und Immunologie. Diese drei Disziplinen treffen beim Berufsasthma zusammen. Burge leitet das Regional Occupational Lung Disease Centre in Birmingham, in dem mit Shield, einem freiwilligen regionalen Meldesystem für Berufsasthma, gearbeitet wird, mit dessen Hilfe von verschiedenen Ärzten gemeldete Fälle auf den gleichen Arbeitsplatz zurückgeführt werden können. Ausserdem entwickelte Burge das Analysesystem Oasys für die Dokumentierung von Berufsasthma anhand von Peakflow-Reihenmessungen.



Peter J. Barnes  
Editor-in-chief



Herman J. Neijens  
Associate editor

---

## *Practical Issues in Asthma Management*

---

### **DEFINITIONEN VON BERUFSASTHMA**

Die meisten Ärzte zählen zu den Fällen von Berufsasthma alle Patienten, bei denen die Krankheit sich durch ihre Arbeit verschlimmert hat. Manche dieser Patienten haben tatsächlich Berufsasthma; bei anderen ist nicht auszuschließen, dass sie bereits vor dem Eintritt in den Beruf an Asthma litten. Es muss sich noch zeigen, ob es auf lange Sicht irgendeinen Unterschied macht, ob Berufsasthma oder "gewöhnliches" Asthma vorliegt. In beiden Fällen sind die Aussichten des Patienten schlecht, was die Fortsetzung von Beschäftigung und Wohlstand anbetrifft. Die Unterscheidung zwischen beiden Gruppen hat mehr mit Abfindungsregelungen als mit spezifischen Symptomen und Behandlungen zu tun.

### **Allergisches Berufsasthma**

Dies ist ein Typ von Berufsasthma, der deutlich auf durch IgE vermittelte Reaktionen zurückzuführen ist (etwa bei für Harnprotein von Ratten oder Mäusen empfindlichen Tierpflegern in Labors). Es besteht ein Latenzintervall zwischen der ersten Exposition und den ersten Symptomen; wenn die Sensibilisierung einmal erfolgt ist, können bei sehr geringer Exposition (der Auslösdosis) Reaktionen auftreten, so dass schon der bloße Kontakt mit dem Haar oder den Kleidern derer, die mit den Tieren umgehen, einen Anfall auslösen kann.

Berufsasthma kann auch durch Chemikalien mit niedrigem Molekulargewicht verursacht werden, bei denen eine IgE-Sensibilisierung nicht nachgewiesen werden kann. Dennoch sind auch dann ähnliche Erscheinungen wie IgE-vermitteltes Asthma, zum Beispiel Latenzintervall und Auslösung durch geringe Dosis, festzustellen. Isocyanate sind das beste Beispiel für kleine Moleküle, die zu Berufsasthma ohne IgE-Sensibilisierung führen.

### **Vermeintliches reizstoffinduziertes Berufsasthma**

Eine Auslösung mit Latenzintervall bei niedriger Dosis kann in Situationen auftreten, in denen der verursachende Wirkstoff in hohen Konzentrationen als Reizstoff wirkt (und nicht-spezifische Reaktionen verursacht), in denen die Individuen jedoch lediglich einer geringen Menge von nicht-reizenden Konzentrationen ausgesetzt worden sind. Beispiele hierfür sind Formaldehyd, Glutaraldehyd und Chloramine in Schwimmbädern und an Arbeitsplätzen mit hochgradiger Bakterienoder Pilzkontamination.

Während jeder dieser Stoffe die primäre Ursache des Asthmas sein kann, kann die Krankheit sich auch vor einem Hintergrund von früherem nicht-berufsbedingtem Asthma entwickeln (von der letzteren Gruppe wird manchmal gesagt, dass sie an 'arbeitsbedingtem' Asthma leidet).

---

## *Practical Issues in Asthma Management*

---

### **Reizstoffinduziertes Asthma (reaktives Atemweg-Dysfunktionssyndrom)**

Asthma kann nach einer einzigen starken Exposition gegenüber einem Atmungsreizstoff (oder

Sensibilisator) auftreten. Eine Person ohne Asthma kann die Krankheit zum Beispiel innerhalb weniger Stunden nach einer massiven Exposition gegenüber einem Feuer oder einem Chloraustritt entwickeln. Sie kann dann mehr als drei Monate lang an Asthma leiden, und zwar verbunden mit erhöhter nichtspezifischer Bronchialhyperreaktivität. Eine nachfolgende geringe Exposition gegenüber demselben Wirkstoff löst keine asthmatische Reaktion aus, was zeigt, dass keine Sensibilisierung stattgefunden hat. Reizstoffinduziertes Asthma ist eine andere Erscheinung als Berufsasthma, da es für gewöhnlich nicht mit einer Gefährdung der langfristigen Karriereaussichten der betroffenen Individuen einhergeht (gelegentlich resultiert eine vereinzelt starke Exposition, zum Beispiel gegenüber einem Isocyanat, in Sensibilisierung und Auslösung bei niedriger Dosis; in diesem Falle handelt es sich um Berufsasthma ohne Latenzperiode).

### Übliche ursachen von berufsasthma

Es gibt mehrere hundert als Ursache von Berufsasthma definierte Wirkstoffe, und es ist oft einfacher, Berufsasthma zu diagnostizieren als die genaue Ursache zu finden. Die Wirkstoffe sind je nach Wirtschaftszweig verschieden. Das freiwillige Meldesystem Shield umfasst eine Population von 2,2 Millionen Erwerbstätigen in der Region West Midlands in Grossbritannien, ein Gebiet mit vorwiegend Automobil- und Metallindustrie [3]. Die häufigsten Ursachen sind in Tabelle 1 wiedergegeben. In anderen Gebieten stehen die folgenden Wirkstoffträger oben auf der Liste: Kühe (Finnland), Western Red Cedar (Britisch-Kolumbien), Aluminium-Tiegelräume (Norwegen) und Latex (Südafrika). In einer Reihe von Ländern sind Bäcker die grösste Gruppe von Entschädigungsempfängern, insbesondere in den Ländern, in denen der Nachweis einer IgE-Sensibilisierung verlangt wird (wie zum Beispiel in Deutschland).

Tabelle 1. Die häufigsten Ursachen laut dem Meldesystem Shield (1995-1999)

<b>Wirkstoff</b>	<b>Anzahl</b>
Insgesamt	460
Isocyanates	80
Latex	41
Glutaraldehyd	34
Mehl	23
Kühlöl	20
Epoxidharz	16
Holz	16
Schweissqualm	9

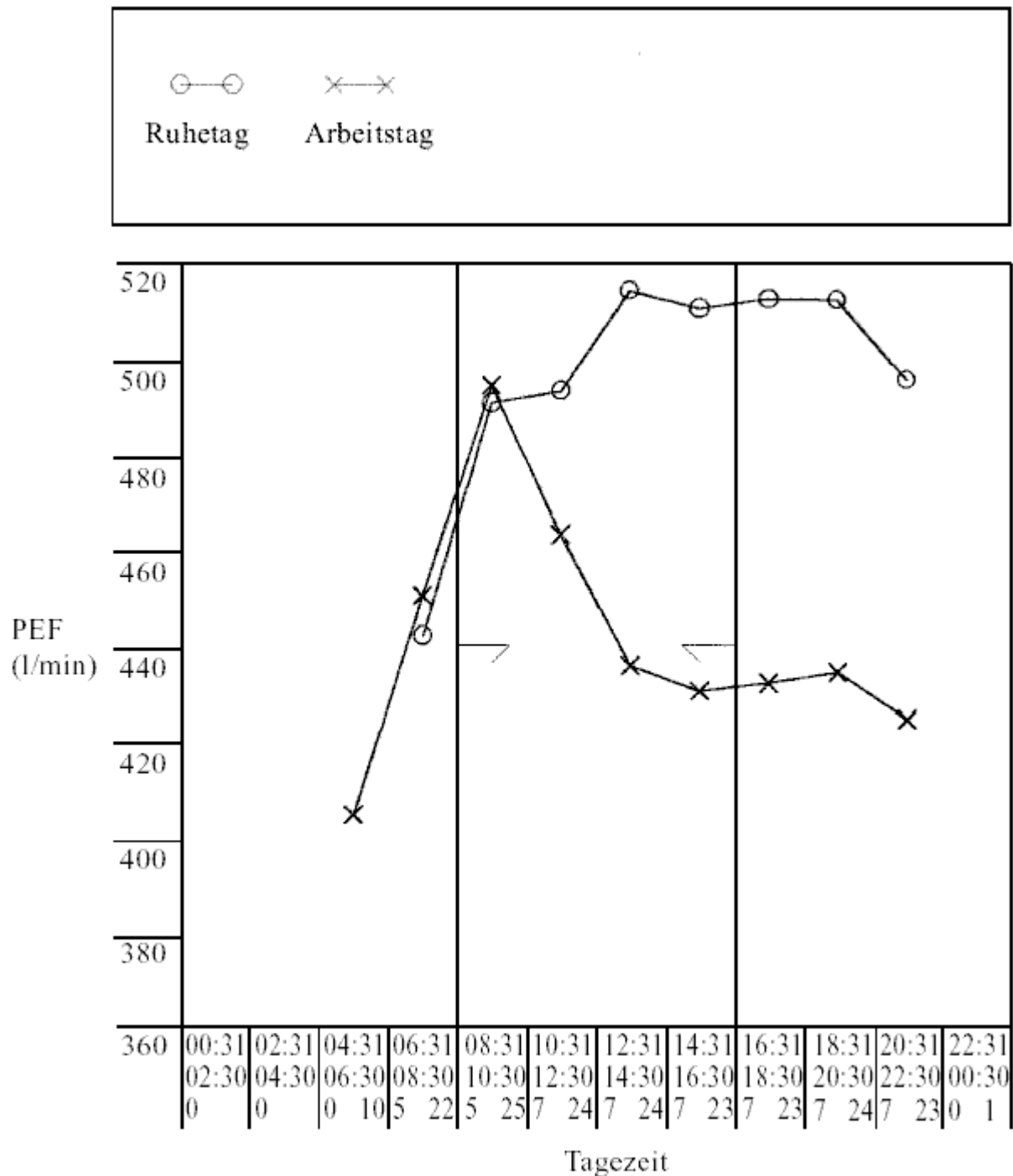


Abbildung 1.

Ein Zimmermann, der Holzstaub ausgesetzt ist, nahm während einer Periode von vier Wochen zweistündlich PEF-Messungen vor. Die Kurve zeigt den für alle zweistündigen Perioden aus der Oasys-Kurve abgeleiteten durchschnittlichen PEF aller freien Tage (Kreise) und bei der Arbeit (Kreuze). Die Arbeitszeit (08.00 bis 16.00 Uhr) ist angegeben. An arbeitsfreien Tagen ist der PEF in wachem Zustand niedrig, er erreicht sein bestes Niveau am Nachmittag. An Arbeitstagen ist ein anfänglicher Anstieg des PEF bei Arbeitsbeginn festzustellen, dem später ein Rückgang des PEF folgt, der den tiefsten Wert am Abend zu Hause erreicht.

## *Practical Issues in Asthma Management*

### **WER SOLLTE AUF BERUFSASTHMA UNTERSUCHT WERDEN?**

Verdacht auf Berufsasthma ist bei allen Erwachsenen mit Atemwegobstruktion gegeben, ganz gleich, ob bei der Primärdiagnose von Asthma oder von COPD ausgegangen wird. Bei vielen Erwerbstätigen mit Berufsasthma wird anfangs an COPD gedacht, da die Atemwegobstruktion verhältnismässig fixiert erscheint und viele von ihnen Raucher sind. Sobald die Ursache einmal

beseitigt worden ist, wird der asthmatische Charakter der Krankheit deutlicher. Die beste Methode, hierüber Klarheit zu erlangen, besteht darin, die Betroffenen zu fragen, ob ihre Symptome an arbeitsfreien Tagen oder im Urlaub nachlassen. Berufsasthma kann bei der Mehrzahl derjenigen, bei denen an arbeitsfreien Tagen eine Verbesserung auftritt, und etwa bei der Hälfte derjenigen, die nur im Urlaub, nicht jedoch an arbeitsfreien Tagen eine Verbesserung erfahren, nachgewiesen werden. Es kann mehrere Tage dauern, bis die Erholung erkennbar wird. Weniger sinnvoll ist die Frage, ob das Asthma sich bei der Arbeit verschlimmert, da bei vielen Patienten mit Berufsasthma die Symptome erst nach der Arbeit und nachts auftreten (Abbildung 1).

### **Baseline-tests**

Durch Spirometrie und die Reaktion auf Bronchodilatoren kann Asthma bestätigt werden, aber normale Spirometerwerte oder das Fehlen einer Reaktion auf Bronchodilatoren schliessen Berufsasthma nicht aus. Es gibt Personen mit Berufsasthma, die eine normale nicht-spezifische Reaktivität haben, so dass die Messung der Metacholinreaktion zum Ausschluss von Berufsasthma nicht geeignet ist. Bei Personen mit einer messbaren Reaktivität an einem Arbeitstag zeigt eine vierfache Verbesserung an arbeitsfreien Tagen Berufsasthma an. Die Sensitivität beträgt jedoch nicht mehr als 40%. Wenn ein geeignetes Antigen verfügbar ist, können Intrakutantests oder eine spezifische IgE-Messung die Ursache bei Personen bestimmen, deren Berufsasthma nachgewiesen worden ist. So kann zum Beispiel bei einem Bäcker mit arbeitsbedingten PEF-Veränderungen, einem negativen RAST bei Mehl und einem positiven RAST bei Pilzamyase Berufsasthma infolge von Amylase angenommen werden, so dass er zu Bäckerarbeiten eingesetzt werden sollte, bei denen keine Enzyme verwendet werden (wie zum Beispiel in Konditoreien).

### **PEF-serienmessungen [4]**

Nicht alle Erwerbstätigen mit arbeitsbedingten Atmungsbeschwerden haben Berufsasthma; es ist notwendig, die Diagnose mit objektiven Tests zu dokumentieren. Wichtig ist die Entscheidung, wann die Verweisung an einen Facharzt bei Berufsasthma angezeigt ist. Die meisten Ärzte sollten in der Lage sein, PEF- oder FEV1- Reihenmessungen durchzuführen, die als erster Schritt am angemessensten sind. Diese Messungen sollten so früh wie möglich erfolgen, während der Erwerbstätige noch arbeitet und die Exposition noch besteht. Sie können im Vorgriff auf die Überweisung an den Facharzt durchgeführt werden. Dabei sind einige simple Details zu beachten. Der Erwerbstätige sollte instruiert und bei der PEF-Messung kontrolliert

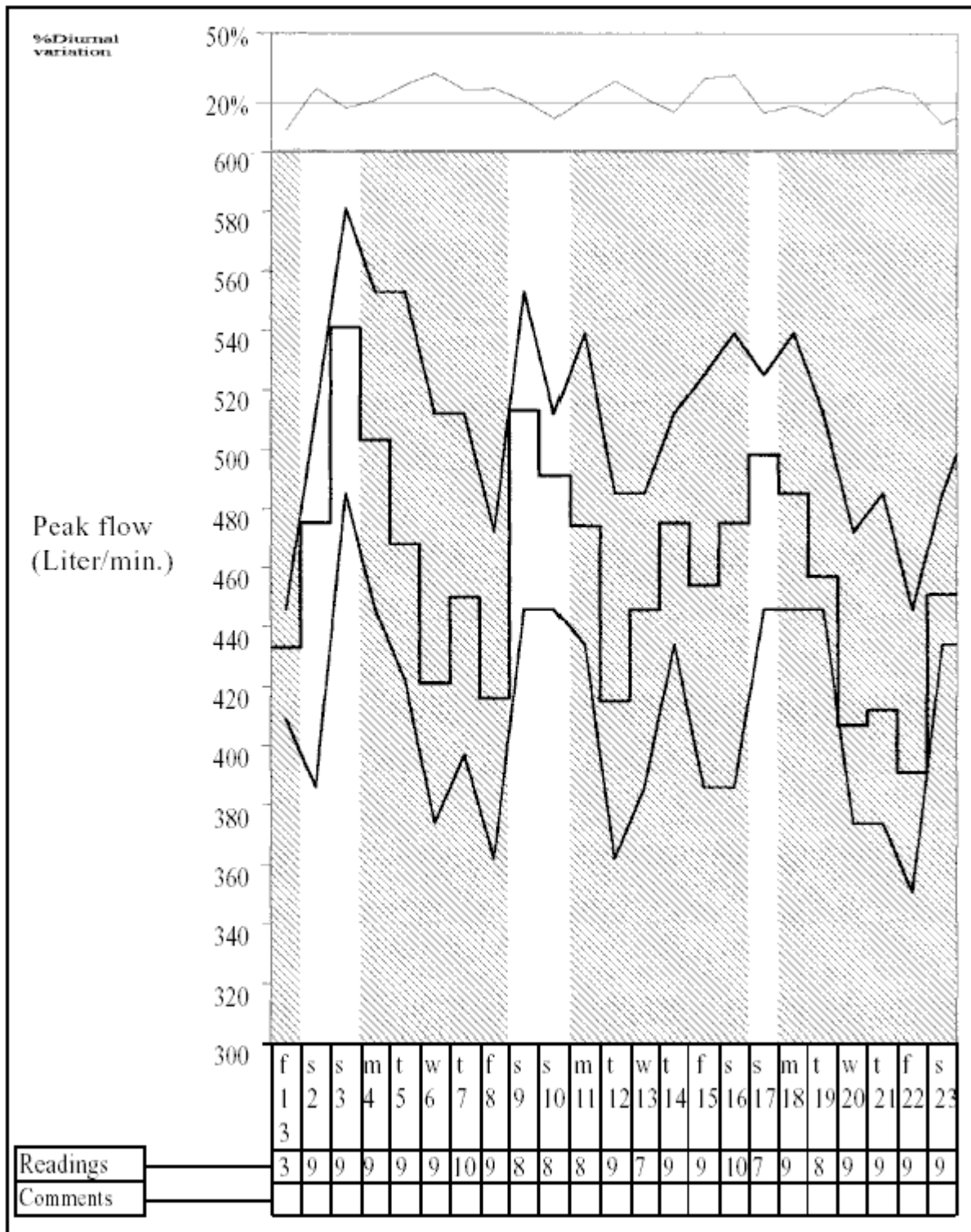


Abbildung 2.

Die Oasys-Kurve des Zimmermanns, dessen durchschnittliche PEF-Werte in Abbildung dargestellt sind. Das obere Feld zeigt die Tagesschwankungen. Das mittlere Feld zeigt den täglichen Maximum- (obere Linie), Durchschnitts- (mittlere Linie) und Minimum-PEF (untere Linie). Bei den Arbeitstagen ist der Hintergrund schattiert, bei den arbeitsfreien Tagen ist der Hintergrund hell. Es tritt eine Erholung in jeder arbeitsfreien Periode ein. Die unterschiedliche Verschlechterung an den Arbeitstagen dürfte auf die unterschiedliche tägliche Exposition gegenüber Holzstaub zurückzuführen sein. Oasys-2 ergibt einen Score zwischen 1 und 4 für die Wahrscheinlichkeit, dass der Zustand an Arbeitstagen schlechter ist als an Ruhetagen. Scores über 2,5 haben eine 92%ige Spezifität für Berufsasthma und eine Sensibilität von 70%. Der Score hier beträgt 3,93 und bestätigt damit das Berufsasthma. Das untere Feld zeigt das Datum und die Anzahl der Messwerte pro Arbeitstag.

werden; eine andere Möglichkeit ist die Verwendung eines Messprotokolls. Die PEF-Messung ist nach dem Erwachen und in Intervallen von etwa zwei Stunden bis zum Schlafengehen vorzunehmen. Das exakte Timing ist nicht wesentlich; die meisten Erwerbstätigen können weitere Messungen vornehmen bei der Ankunft am Arbeitsplatz, in den Arbeitspausen, beim Verlassen des Arbeitsplatzes, am frühen Abend und vor dem Schlafengehen. Die beste von mindestens drei Messungen und die besten zwei Messungen, die weniger als 20 Liter/min auseinander liegen, werden aufgezeichnet. Die Zeiten des Wachens und Schlafens, des Anfangs und Endes der Arbeit werden ebenfalls verzeichnet. Es ist wichtig, die jeweilige Behandlung an Arbeitstagen und an arbeitsfreien Tagen konstant beizubehalten, da zwar die PEF-Veränderungen, nicht jedoch die Änderungen der Behandlung aufgezeichnet werden. Ich beginne gewöhnlich mit einer vierwöchigen Aufzeichnung und betone dabei, dass die Messwerte an arbeitsfreien Tagen noch wichtiger sind als diejenigen an Arbeitstagen. Die Messwertkurven sollten von einem Experten oder mit einem Expertensystem analysiert werden (Abbildung 2). Die Website [www.occupationalasthma.com](http://www.occupationalasthma.com) enthält herunterladbare Messwertformulare und Informationen über die Expert-Diagnosehilfe Oasys. Bei Verwendung von Oasys-2 haben die Eintragungen eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von mindestens 92%. Manche Erwerbstätige fälschen zumindest einen Teil der Eintragungen; in dem oben genannten Empfindlichkeitswert sind diese vermutlich gefälschten Eintragungen berücksichtigt.

### **Spezifische reiztests**

Kontrollierte Expositionen gegenüber spezifischen Wirkstoffen unter Laborbedingungen sind der Standardtest für Berufsasthma. Sie sollten nur in Labors durchgeführt werden, die Erfahrung mit Wirkstoffen haben, denen Erwerbstätige ausgesetzt sind. Pro Tag sollte ein Test durchgeführt werden, wobei die Expositionsniveaus während der Reizung und die Lungenfunktion während mindestens acht Stunden nach jeder Exposition aufgezeichnet werden. An anderen Tagen sollten gesondert Kontrollreiztests durchgeführt werden. Nicht immer ist es möglich, komplexe Arbeitsplatzexpositionen im Labor zu reproduzieren; nichtspezifische positive Reaktionen können auftreten, wenn die Expositionsniveaus zu hoch sind, und falsche negative Reaktionen, wenn die Arbeitsexposition im Labor nicht korrekt reproduziert werden. In den meisten Fällen wird auch die nicht-spezifische Reaktivität gemessen. Die Tests werden am häufigsten in Finnland und Quebec durchgeführt, und zwar gewöhnlich im Zusammenhang mit Entschädigungszahlungen (und auf Kosten einer Versicherungsgesellschaft). In der Regel ist es möglich, individuelle Fälle ohne spezifische Reize zu behandeln. Wir führen die Tests in etwa 10% der Fälle durch, insbesondere für neue Wirkstoffe, für Arbeitsplätze, an denen mehrere mögliche Ursachen vorliegen, und wenn spezifische IgE-Messungen nichts bringen. Bei Erwerbstätigen, die ihre Stelle bereits verloren haben und bei denen eine Wiedereinstellung mit ähnlichen Expositionen unwahrscheinlich ist, werden von uns weniger häufig Tests durchgeführt.

### **Post-diagnose-management [5]**

Das Ziel besteht darin, den Erwerbstätigen innerhalb von zwölf Monaten nach dem Auftreten der ersten Symptome von der Exposition gegenüber dem verursachenden Wirkstoff zu befreien und ihn an einem anderen, gleichwertigen Arbeitsplatz einzusetzen. Dazu ist die Mitarbeit des Arbeitnehmers erforderlich. Ausser wenn der Erwerbstätige vom Arbeitgeber an den Arzt verwiesen worden ist, kann der Arbeitgeber nur mit der Einwilligung des Arbeitnehmers kontaktiert werden, was in dem Patientendossier vermerkt werden sollte. Der Arbeitgeber sollte die Risikobewertung überprüfen und vorzugsweise den schädlichen Wirkstoff ersetzen oder, wenn das nicht möglich ist, wenigstens die Expositionen reduzieren. Andere Arbeitnehmer, die denselben Expositionen



ausgesetzt sind, sollten überwacht werden, und der erkrankte Arbeitnehmer sollte von der Exposition vollständig befreit werden. Der Erfolg sollte anhand der Symptome, anhand wiederholter PEF-Reihenaufzeichnungen und anhand der Methacholinreaktivität, falls sie ursprünglich abnormal war, überwacht werden. Wenn ein spezifisches IgE gegeben war, können auch die Titer überwacht werden. Die meisten von ihnen haben eine Halbwertszeit von sechs bis zwölf Monaten, so dass die Beseitigung der Exposition in sinkenden Titern resultieren müsste.

## SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. Berufsasthma ist weit verbreitet und unterdiagnostiziert; es kommt bei etwa 10% der erwachsenen Asthmapatienten vor.
2. Jeder Erwerbstätige mit Atemwegobstruktion sollte gefragt werden, ob an arbeitsfreien Tagen oder im Urlaub eine Besserung der Symptome auftritt.
3. Diejenigen, bei denen an arbeitsfreien Tagen eine Besserung eintritt, sollten untersucht werden, um Berufsasthma zu bestätigen oder auszuschliessen. Es kann angezeigt sein, den Patienten in diesem Stadium an einen Facharzt für Berufsasthma zu verweisen, wenn die Zeit oder die Mittel für weitere Untersuchungen fehlen.
4. PEF-Reihenmessungen zu Hause und am Arbeitsplatz mit zweistündigen Messungen während vier Wochen sind die geeignetste Untersuchungsmethode für die Bestätigung oder den Ausschluss von Berufsasthma. Die Messkurven sollten von einem Experten (oder mit einem Expertensystem) analysiert werden.
5. Spezifische Bronchialprovokationstests für Berufserkrankungen sind der Standard. Sie sollten nur in Zentren mit einschlägiger Erfahrung durchgeführt werden. Die Diagnose kann vielfach auch ohne spezifische Provokationstests befriedigend erstellt werden.
6. Wenn Berufsasthma einmal diagnostiziert worden ist, sollte der betreffende Erwerbstätige innerhalb von zwölf Monaten nach den ersten Symptomen von einer weiteren Exposition befreit werden, um die Erholungsaussicht zu maximieren. Es sollte die Einwilligung des Erwerbstätigen erbeten werden, die Diagnose auch anderen an demselben Arbeitsplatz mitzuteilen. Erkrankte Personen sollten überwacht werden, um zu gewährleisten, dass der Arbeitsplatzwechsel erfolgreich war.
7. Der Arbeitgeber sollte die Risikoanalyse für den schädlichen Job überprüfen, die schädlichen Stoffe nach Möglichkeit ersetzen oder die Exposition auf andere Weise reduzieren und andere Arbeitnehmer, die in gleicher Weise ausgesetzt sind, prüfen. Der erkrankte Arbeitnehmer sollte in einen Bereich versetzt werden, wo er dem festgestellten Schadstoff nicht ausgesetzt ist.

---

## *Practical Issues in Asthma Management*

---

## LITERATUR

Die Website [www.occupationalasthma.com](http://www.occupationalasthma.com) enthält Einzelheiten der Peakflow-Überwachung bei der Diagnose von Berufsasthma sowie Fragen und Antworten zu allen Aspekten von Berufsasthma.

1. Burge PS. Problems in the diagnosis of occupational asthma. *Brit J Dis Chest* 1987;81:105-15.
2. Gannon PF, Weir DC, Robertson AS, Burge PS. Health, employment, and financial outcomes in workers with occupational asthma. *Brit J Industr Med* 1993;50:491-6.
3. Gannon PF, Burge PS. The Shield scheme in the West Midlands Region, United Kingdom. *Brit J Industr Med* 1993;50:791-6.
4. Burge PS, Pantin CFA, Newton DT, Gannon PFG, Bright P, Belcher J, et al. Development of an expert system for the interpretation of serial peak expiratory flow measurements in the diagnosis of occupational asthma. *Occup Environ Med* 1999;56:758-64.
5. Burge PS, Waldron HA, Edling C, editors. *Occupational health practice*. 4th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997; 15, The management of occupational asthma and hyperreactive airways disease in the workplace. p. 200-14.