

Verlag

Allergie door (dier) voedingsmiddelen: alleen bij het opeten, of toch niet?

Verlag van het middagsymposium van de sectie Arbeidstoxicologie van de NVT i.s.m. de contactgroep Gezondheid & Chemie, 16 maart 2023, Eindhoven.

Jeroen Terwoert¹ en Nicole Palmen²

Introductie

Er is een grote verscheidenheid aan inhaleerbare allergenen bekend waaraan werknemers op de werkplek kunnen worden blootgesteld. Het gaat zowel om (laagmoleculaire) 'chemische' allergenen, als om (hoogmoleculaire) allergenen van biologische oorsprong. De Leidraad inhalatie allergenen bevat een niet-limitatieve lijst van beroepsallergenen waarop rond de 400 stoffen staan.

Inhaleerbare allergenen zijn verantwoordelijk voor een relatief hoge ziektelast onder werknemers, als gevolg van onder meer allergische rhinitis en allergisch astma. Voor werkgerelateerd astma wordt geschat dat jaarlijks ongeveer 8.000 nieuwe gevallen optreden (Volksgezondheidscompas). Omdat voor inhaleerbare allergenen in de meeste gevallen geen veilige drempelwaarde kan worden vastgesteld waaronder het risico op sensibilisatie afwezig is, worden grenswaarden in Nederland bepaald op basis van een risicobenadering. Dit houdt tevens in, dat de blootstelling zo veel mogelijk geminimaliseerd moet worden, bij voorkeur door het treffen van maatregelen aan de bron.

Een sector waarin relatief veel inhaleerbare allergenen voorkomen is de voedingsindustrie, waaronder de diervoedingsindustrie. In deze sector worden veel eiwitten toegevoegd die potentieel allergeen zijn (complexe mengsels). Tijdens dit middagsymposium werd daarom specifiek de aandacht gefocust op allergisch astma in relatie tot blootstelling in de (dier)voedingsindustrie. De aanleiding voor dit onderwerp betrof zowel casuïstiek die binnen de expertgroep New and Emerging Risks of Chemicals (NERCs) is besproken, als de tegemoetkoming in het kader van het Expertisecentrum voor de preventie en beoordeling van beroepsziekten door blootstelling aan gevaarlijke stoffen (Lexces) voor werkers met allergisch astma.

De presentaties die tijdens de middag zijn gehouden, zijn te downloaden via <https://toxicologie.nl> en via www.contactgroep-gezondheid-en-chemie.nl.

Gerda de Groene, werkzaam bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) en de Polikliniek Mens en Arbeid (PMA), behandelde onder de titel **Allergische longziekten en werk** een casus. Ze begon met de vaststelling dat bedrijfsartsen de verplichting hebben een (vermoede) beroepsziekte te melden bij het NCvB. Het NCvB biedt hier-

bij ondersteuning en ontwikkelt richtlijnen. Bij de beoordeling van een melding speelt het 6-stappenplan van het NCvB een centrale rol. De PMA gaat nog een stap verder, en biedt onder meer arbocuratieve zorg aan individuele werknemers. Hierbij gaat het zowel om de diagnose en opsporing van de oorzaken van de ziekte in het beroep van de patiënt, als ondersteuning bij de continuering van het werk. Als een werknemer met klachten bij het PMA terecht komt, wordt informatie verzameld over de klachten, de aard van het werk, eventuele relevante factoren in de privésituatie, en de timing van het ontstaan en optreden van klachten in relatie tot de relevante belastende factoren. De casus betrof een productiemedewerker in de diervoederindustrie, die als klachten onder meer benauwdheid en veel hoesten vertoonde. Het vervelende is, dat bij beginnende klachten de situatie vaak (te) lang wordt 'aangekeken', waardoor onnodige verergering optreedt. Dit was ook hier het geval. De medewerker had inmiddels een ernstig allergisch astma ontwikkeld, en was zichtbaar kortademig. Hij bleek in het werk onder andere zakken met diverse poedervormige grondstoffen te openen en storten, waaronder mais-, haver- en tarwemeel. Volgens de medewerker was het op de werkplek zeer stoffig, maar tijdens een (aangekondigd) werkplekbezoek leek dit mee te vallen. Het bedrijf had de handelingen die de medewerker verrichtte in de RI&E kwalitatief beoordeeld als voldoende beheerst. Het risico op sensibilisatie was niet benoemd. Na enig speurwerk, kwam de verdenking te liggen op diervoer dat Daphnia (watervlo) bevatte. De sensibiliserende eigenschappen van Daphnia waren op zich al veel langer bekend, maar deze kennis leek enigszins 'verstoofd' te zijn. Allergologisch onderzoek wees inderdaad een sterk positieve reactie hierop uit. Helaas waren de klachten van deze werknemer zo ernstig dat hij niet meer aan het werk kon; ook niet in een andere omgeving. Hij zou zeker een potentiële kandidaat zijn voor de nieuwe regeling Tegemoetkoming Stoffengerelateerde Beroepsziekten.

Vervolgens ging Gerda nader in op de methodiek voor diagnose van werkgerelateerd astma. De Richtlijn Astma van de NVAB geeft hiervoor belangrijke aanwijzingen, met aandacht voor de anamnese (kortademigheid), longfunctieonderzoek, en onderzoek naar mogelijke relaties met het werk. Een toename van de klachten op het werk, en de aanwezigheid van irritatieve en/of allergeene factoren

¹ Jeroen Terwoert is Specialist Arbeidshygiene bij de Nederlandse Arbeidsinspectie en lid van het bestuur van de sectie Arbeidstoxicologie van de Nederlandse Vereniging voor Toxicologie.

² Nicole Palmen is lid van de Nederlandse Vereniging voor Toxicologie, sectie Arbeidstoxicologie en van de Contactgroep Gezondheid en Chemie.

zijn bij dat laatste van belang. Daarnaast moet onderscheid gemaakt worden tussen enerzijds beroepsastma - dat is *veroorzaakt* door factoren in het werk - en anderzijds Work Aggravated Asthma (WAA), dat al aanwezig was, en alleen wordt verergerd door factoren in het werk. Verder kan beroepsastma ook ontstaan door blootstelling aan (sterk) irriterende stoffen; zowel door een eenmalige zeer hoge blootstelling (genoemde voorbeelden: ontsnapt chloorgas in een zwembad, en een openspringend koffertje met verpoeder in een geldwagen) als door jarenlange, wat lagere blootstelling (voorbeeld: gebruik van schoonmaaksprays). De Richtlijn Astma bevat een uitgebreid overzicht van oorzakelijke factoren van beroepsastma.

Een andere werkgerelateerde allergische longziekte is Extrinsic Allergische Alveolitis (EAA) of Hypersensitivity Pneumonitis (HP). Dit wordt vaak veroorzaakt door inhalatie van schimmels of bacteriën, maar ook door laag moleculaire allergenen zoals bijvoorbeeld metalen. Een bijzonder voorbeeld betrof een doedelzakspeler die schimmels inademde die zich aan de binnenkant van de doedelzak hadden genesteld.

Tot slot werd nog een vastgesteld dat het bewustzijn van werkgerelateerde longaandoeningen in de medische sector nog veel beter kan. Er is nog steeds sprake van ondermelding. De Longalliantie Nederland (LAN) tracht dit bewustzijn bij medici te vergroten, en heeft daartoe onder meer een eenvoudige set van 4 screeningsvragen ontwikkeld. Ook het in 2022 opgerichte expertisecentrum Lexces moet het proces van preventie en herkenning van beroepsziekten als gevolg van blootstelling aan stoffen aanmerkelijk gaan versterken (www.lexces.nl).

Vragen uit de zaal:

- Kan medicatie de diagnose van werkgerelateerd astma belemmeren? AW: Ja, dat kan, maar die werknemers komen dan niet bij het NCvB of PMA terecht. Mede daarom richt de LAN zich op bewustwording van o.a. huisartsen en longartsen.
- Kan gelijktijdige blootstelling aan b.v. kwartsstof de kans op beroepsastma vergroten? AW: Daar is nog niet veel over bekend uit de literatuur.

In de tweede presentatie maakte **Jolanda van Bilsen**, werkzaam bij TNO, de deelnemers wegwijs in de **Mechanismen van werkgerelateerde astma**. Astma kenmerkt zich als een aandoening waarbij de luchtwegen chronisch ontstoken zijn, en overgevoelig zijn geworden voor allerlei soorten prikkels. De luchtwegslijmvliezen produceren hierbij abnormaal veel slijm, en de luchtwegen zijn chronisch vernauwd, waardoor benauwdheid ontstaat; tijdens astmatische aanvallen zelfs zeer ernstige benauwdheid. Werkgerelateerde astma is de meest voorkomende beroepslongziekte. Twee beroepsgroepen waarbij zeer hoge percentages van de medewerkers beroepsastma ontwikkelen zijn bakkers (10-30%) en werknemers in de metaalindustrie waarin met platina wordt gewerkt (30-

50%). Zoals ook in de eerste presentatie werd aangestipt, is er een onderscheid tussen bestaand astma dat door factoren op het werk wordt verergerd (WAA) en beroepsastma, dat door factoren in het werk wordt veroorzaakt, en binnen die laatste categorie tussen irritant-induced astma en allergisch astma (IgE gemedieerd). Het ontstaan van allergisch astma kan worden bevorderd door risicofactoren als (mee-)roken, overgewicht, genetische factoren en waarschijnlijk ook het opgroeien in een (te) schone/steriele omgeving: de hygiëne-hypothese.

Er kunnen in de werkomgeving zeer veel prikkels zijn die bestaand astma kunnen verergeren, waaronder fysieke inspanning, koude, hitte, en natuurlijk irriterende stoffen, zoals bekende boosdoeners als parfums, allerlei soorten stof en rook (houtstof, lasrook etc.), ozon, ammonia(k), mist van metaalbewerkingsvloeistoffen, schoonmaaksprays en chlooramines in zwembaden. Naar schatting hebben 15-25% van de volwassenen met astma last van WAA in de werkomgeving. Irriterende stoffen kunnen niet alleen bestaand astma verergeren, maar ook beroepsastma doen ontstaan. Dit kan enerzijds door kortdurende hoge blootstelling aan sterk irriterende stoffen (RADS; Reactive Airway Dysfunction Syndrome) als door langdurige of herhaalde blootstelling.

Allergisch astma kan worden veroorzaakt door blootstelling aan laagmoleculaire allergenen, zoals sommige metalen en isocyanaten, en door hoogmoleculaire allergenen, die veelal eiwitten van biologische oorsprong zijn. Er is een zeer grote verscheidenheid (enkele honderden) van vooral de laatste categorie allergenen. Er is veelal geen veilig niveau van blootstelling vast te stellen waaronder geen kans meer bestaat op sensibilisatie. Sensibilisatie betreft de eerste fase in de ontwikkeling van een allergie, waarbij specifiek IgE wordt gevormd, onder invloed van de T-cellen. Er is dan nog geen sprake van symptomen van een allergie. Als vervolgens een tweede blootstelling aan het allergeen optreedt, zijn twee fasen te onderscheiden: de snelle fase (minuten), waarin histamine en andere producten van mestcellen klinische astma symptomen veroorzaken, en een late fase (3-24 uren), waarin onder andere cytokines en leukotriënen vrijkomen die nog ernstiger symptomen veroorzaken. Als geen behandeling wordt gegeven, kan een chronische fase ontstaan, met ernstig, aanhoudend astma en COPD. Het is van belang om je te realiseren dat astma dodelijk kan zijn.

Vragen uit de zaal:

- Hebben de besproken mechanismen die tot allergisch astma kunnen leiden ook een nuttige functie in het lichaam? AW: Zeker, in feite beschermen deze natuurlijk tegen allerlei vormen van bedreigingen; een voorbeeld: worminfecties.
- Formaldehyde is een laagmoleculair allergeen, en is ook irriterend; speelt dat nog een rol? AW: waarschijnlijk wel. Er wordt tevens gewezen op een recente publikatie die er op lijkt te wijzen dat formaldehyde geen veilige drempelwaarde is vast te stellen.

Vanessa Zaat, werkzaam bij het Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen (NKAL) besteedde aandacht aan **inhalatierisico's in de voedingsmiddelenindustrie**. Binnen de voedingsmiddelenindustrie voor zowel humane als dierlijke producten worden werknemers mogelijk blootgesteld aan allergenen waardoor ze ziek kunnen worden. Voorbeelden zijn beroepsastma door blootstelling aan melkeiwitten, talcose door blootstelling aan talk in een chocoladefabriek, een allergische reactie na verwerking van cacao, een ernstig beroepsastma in een diervoeder productiebedrijf, bakkersastma door tarwe, rogge en alpha-amylase etc.

De CLP verordening heeft tot doel het harmoniseren van de classificatie en labeling van gevaarlijke stoffen waardoor werkgevers en werknemers worden geïnformeerd over de toxiciteit van gevaarlijke stoffen. Stoffen van biologische oorsprong, bv melkeiwit en cacao, vallen niet onder REACH en CLP-regelgeving en hebben dus geen MSDS, en de gevaren zijn dus niet te herkennen aan de H-zinnen. Daarnaast zijn de onderliggende toxiciteitstesten waarop een CLP indeling is gebaseerd vaak vastgesteld op basis van orale blootstelling, terwijl werknemers inhalatoir en dermaal worden blootgesteld. Een stof kan na orale blootstelling geen risico vormen maar na inhalatoire blootstelling wel. Dit hebben we bijvoorbeeld gezien bij diacetyl ofwel boteraroma; een stof die wordt toegepast in de voedingsindustrie maar na inhalatoire blootstelling bronchiolitis obliterans kan veroorzaken. Dit is een zeer ernstige afwijking die tot longtransplantatie en zelfs de dood kan leiden.

Het overzicht van allergenen van biologische oorsprong is ge-update en bevat momenteel 850 allergenen en wordt via Stoffenmanager beschikbaar gesteld.

Tijdens de presentatie werden de toehoorders door Vanessa meegenomen in een onderzoek naar de oorzaak van immunologisch beroepsastma bij een werknemer werkzaam als procesoperator bij een rijstproducent. Arbeidshygiënisch onderzoek leverde een overzicht op van meerdere stoffen van biologische oorsprong waaraan de werknemer werd blootgesteld. Huidpriktesten met rijstproducten leverden een duidelijke reactie op, waarna het advies werd gegeven om blootstelling hieraan te vermijden. De werknemer kreeg vervolgens een functie als belader in het magazijn waar de rijstbloem werd opgeslagen. Opnieuw werd arbeidshygiënisch onderzoek uitgevoerd waaruit bleek dat hier hoge piekblootstellingen aan rijstproducten plaatvonden tijdens bulkladen, en dat de adembescherming niet continu kon worden gedragen in verband met problemen met de communicatie tussen werknemers. De aanbeveling was uiteindelijk om blootstelling aan rijstbloem en andere allergenen te vermijden en dus ook te stoppen met bulkladen, en de werknemer regelmatig middels een periodiek arbeidsgeneeskundig onderzoek te monitoren.

Vervolgens werd aandacht gevraagd voor het feit dat wekelijks tot maandelijks nieuwe werknemers met allergische

klachten van meelstof en andere allergenen worden aangemeld bij het NKAL. Voor meelstof (tarwe-, rogge-, haver-, en gerst) is in het verleden door de Gezondheidsraad een gezondheidskundige grenswaarde van 0,2 mg/m³ vastgesteld, waarna een wettelijke grenswaarden van 1,2 mg/m³ werd vastgesteld door het Ministerie van SZW na discussies in de Sociaal Economische Raad (SER). Onlangs is voor sojameelstof na discussies in de SER een grenswaarde van 4 mg/m³ vastgesteld. Dit heeft geleid tot de onwenselijke situatie dat per 1 januari 2023 een algemene grenswaarde van 4 mg/m³ is vastgesteld voor de generieke term 'meelstof', waardoor ook de grenswaarde voor tarwe-, rogge-, haver-, en gerstmeel is verhoogd tot deze waarde. Hoe dit heeft kunnen gebeuren is onduidelijk. De grenswaarde voor meelstof is nu vastgesteld op hetzelfde niveau als de grenswaarde voor inert stof in de omringende landen!

Tot slot werden een aantal 'take home messages' meegegeven:

- Wees alert op inhalatieallergenen in de voedingsmiddelenindustrie
- Goede (werk)diagnose (voorkom een dwaalspoor en werkplekonderzoek is duur)
- Blootstellingsonderzoek is essentieel voor aantonen relatie tussen ziekte en werk
- Gerichte vraagstelling, gericht op causaal agens
- Blootstellingsonderzoek: je kunt heel ver gaan in het identificeren van de oorzaak
- Zorg dat je preventief bezig bent, voordat het te laat is!

De praktijk met betrekking tot het veilig werken met allergenen werd gepresenteerd door **Deborah Evers-Scholten**, werkzaam als QESH advisor bij DSM Science & Innovation, een R&D lab in Delft. Daarbij gaat het zowel om het creëren van bewustwording van de risico's van allergenen, als het veilig werken met allergenen.

DSM heeft vestigingen in verschillende landen. Binnen DSM Food & Beverages wordt gewerkt met enzymen voor de voedingsindustrie, te weten lipases, proteases en amylase. Deze enzymen zijn bekende humane allergenen. DSM heeft in zijn beleidsplan opgenomen dat werknemers een veilige werkplek dienen te hebben, en dat werkgerelateerd letsel en gezondheidsproblemen worden voorkómen. Daartoe worden op corporate niveau procedures en handleidingen geschreven die door de afdeling QESH worden vertaald naar de laboratoriumomgeving in Delft. Daarbij wordt naast de corporate DSM SHE requirements, ook voldaan aan de Nederlandse wet- en regelgeving, waarbij wordt gestreefd naar minimalisering van blootstelling aan gevaarlijke stoffen.

Omdat het niet mogelijk is om bij inhalatoire blootstelling van allergenen een veilige grenswaarde af te leiden is de werkgever, op grond van de zorgplicht en artikel 4.1b en 4.1c van het Arbobesluit, verplicht te streven naar verlaging van de blootstelling onder de wettelijke grenswaarde.

Waar de AMFEP Guideline een DMEL van 60 ng enzym/m³ (TGG8uur) aanhoudt, is de interne grenswaarde bij DSM voor inhalatoire blootstelling 40 ng enzym/m³ (TGG 8 uur), met uitzondering voor alpha-amylase waar de interne DSM grenswaarde 4 ng/m³ (TGG 8 uur) bedraagt.

Om blootstelling aan gevaarlijke stoffen te voorkomen maakt DSM gebruik van het 4-stappenplan van de arbeidsinspectie: inventarisatie, beoordelen, maatregelen en borging. DSM Science & Innovation gebruikt voor de inventarisatie van stoffen een eigen chemicaliën voorraadbeheersysteem, gelinkt aan het digitale labjournaal. Het voorraadbeheersysteem omvat o.a. de gevaarseigenschappen van stoffen, waardoor het mogelijk is de ingevoerde stoffen te sorteren op bijvoorbeeld H-zinnen.

Voor de beoordeling wordt Stoffenmanager gebruikt. Uit Stoffenmanager komt ook naar voren welke controle maatregelen genomen dienen te worden om veilig met de betreffende stof te werken. Binnen Stoffenmanager is sinds kort een lijst met allergenen opgenomen. Wat mooi meegenomen is met betrekking tot het gebruik van Stoffenmanager, is dat het de bewustwording met betrekking tot het veilig werken en gebruiken van controle maatregelen onder de werknemers vergroot. De scientists vinden het programma interessant en daarmee stimuleert het de intrinsieke motivatie om veilig te willen werken in hun werkprocessen. Het beoordelen van de blootstelling gebeurt ook middels het uitvoeren van metingen in de laboratoria, waarbij aandacht is voor verdere verbetering en validatie van de analysemethode. Op basis van de blootstellingsbeoordelingen worden er maatregelen genomen op technisch, organisatorisch en gedragsmatig vlak. De borging van de aanpak van gevaarlijke stoffen gebeurt o.a. jaarlijks door middel van een voor werknemers (van alle verschillende functieschalen) verplichte Chemical Awareness training, waarbij naast carcinogenen, mutagenen, reprotoxische stoffen ook sensibiliserende stoffen aandacht krijgen. Daarbij wordt aandacht besteed aan rechten, plichten en verantwoordelijkheden, vindbaarheid van informatie over de stoffen, en de manieren waarop je veilig kunt werken. Verder worden er onder andere taak-risico-analyses uitgevoerd voor verschillende handelingen met enzymen, vinden er interne audits plaats en wordt een medische screening aangeboden aan betreffende werknemers.

Als afsluiter werd aangegeven:

- Voorlichting en educatie is een combinatie van procedures én classroom trainingen waarbij werknemers worden geprikkeld tot interactie en participatie ook omdat werknemers zelf vaak goede ideeën hebben;
- Stimuleer intrinsieke motivatie van werknemers, ze moeten zelf veilig willen werken;
- SHE leiderschap: management dient hun verantwoordelijkheid te nemen en support te geven met betrekking tot een veilige werkomgeving.

Algemene discussie

- Naar aanleiding van de presentatie van Gerda: Hoe kwam men op het spoor van visvoer met Daphnia als oorzaak van het allergisch astma?
 - o Dit visvoer was apart verpakt, en telkens als de medewerker dit type overpakte, verergerden de klachten.
- Zijn er gegevens bekend omtrent het aantal beroepsastma gevallen dat optreedt als gevolg van blootstelling aan stuifmeel in kassen?
 - o De cijfers zijn helaas niet bij de hand, maar ze moeten op internet wel te vinden zijn.
- Er zijn gevallen bekend van personen die via de inhalatie gesensibiliseerd waren voor een specifieke stof in voeding, en een IgE respons vertoonden, maar bij het eten van dit bestanddeel geen reactie vertoonden. Hoe zou dat kunnen?
 - o Dit is niet exact bekend. Diverse factoren kunnen een rol spelen: de eiwitten in de voeding kunnen andere eigenschappen krijgen vanwege de voedselbereiding zelf (koken/bakken etc.) waardoor ze niet meer herkend worden door het immuun systeem als ze worden gegeten, individuele gevoeligheid, en de afbraak van het allergeen in maag en darmen. Ook kan het soms zo zijn, dat de specifieke allergenen-samenstelling in de voeding toch net verschilde met die van de inhalatie. Tarwemeel bijvoorbeeld bevat niet minder dan 40 verschillende allergenen.