

Monitoring en beoordeling van de blootstelling aan proefdierallergenen

K.J.M. Verbist¹, P.T.J. Scheepers^{1,3} E. Poelma²

Samenvatting

In de periode 2001-2004 is in het Centraal Dierenlaboratorium van de Radboud Universiteit in Nijmegen de blootstelling van proefdierwerkers aan ratten urine allergenen (RUA) bepaald. De blootstelling werd getoetst aan een norm die speciaal voor dit doel werd afgeleid op basis van reeds gepubliceerde blootstelling-responsgegevens. Hierbij werd gebruik gemaakt van een benchmark benadering. De bedrijfsleiding stelde een kritische effectgrootte vast van 5% (attributief risico voor sensibilisatie door RUA). Hierbij werd een benchmark dosis met een betrouwbaarheidsboven grens berekend van 0,5 ng RUA-equivalenten/m³. De blootstelling aan RUA lag in de afgelopen jaren in een aantal werksituaties boven deze waarde. Als de dalende trend in de komende jaren wordt voortgezet, zal de bedrijfsnorm weldra niet meer worden overschreden. Dit geldt echter niet voor het handmatig storten van vuil beddingmateriaal in de wasstraat. Er zijn aanvullende verbeteringen in de arbeidsomstandigheden nodig om deze blootstelling verder te reduceren.

Inleiding

Van de werknemers die in contact komen met proefdierallergenen ontwikkelt 11 tot 44% een proefdierallergie [Hollander et al., 1997a]. Met name rat urine allergenen (RUA) zijn potente allergenen [Gordon et al., 1993] die irritaties aan de neus en ogen, huidklachten en astmatische klachten kunnen veroorzaken [Hollander, 1997b]. De omvang van de blootstelling aan proefdierallergenen is sterk afhankelijk van de inhoud van de uitgevoerde werkzaamheden [Nieuwenhuijsen et al., 1994]. De resultaten uit literatuuronderzoek suggereren een steil verlopende blootstelling-respons curve voor RUA, waarbij de laagst geobserveerde blootstelling mogelijk al voldoende is om een aanzienlijk deel van de populatie van werknemers met een atopische constitutie te sensibiliseren [Hollander et al., 1997c, Heederik et al., 1999a,c]. Een werkpleknorm zal daarom heel erg laag moeten zijn en de beheersmaatregelen ingrijpend om het risico op sensibilisering te verminderen [Heederik et al., 1999a]. Dit is waarschijnlijk één van de redenen waarom nog geen werkpleknorm voor proefdierallergenen is ingevoerd. Een andere reden is het ontbreken van een gestandaardiseerde methode voor het kwantificeren van de blootstelling [Gordon, 2001; Heederik et al. 2002]. Verder is er nog onvoldoende consensus over een relevant gezondheidseffect en hanteren onderzoekers verschillende definities van gezondheidsklachten. Tenslotte kan blootstelling aan andere agentia (beroepsgebonden

Abstract

In 2001-2004 in the Central Animal Laboratory of the Radboud University in Nijmegen the exposure of workers to rat urine allergen (RUA) was determined. Compliance was evaluated using an exposure threshold especially derived for this purpose, based on previously published exposure-response data. A benchmark approach was used. The management of the facility chose a critical effect size of 5% (attributive risk for sensitisation by RUA). A benchmark dose upper bound of 0.5 ng RUA equivalents/m³ was calculated. The exposure to RUA was in some situations above this value. If the decreasing trend is extended over the next few years the exposure is expected to remain below the workplace standard. However, this will not be the case for the manual disposal of used bedding material. Additional improvements in the working conditions will be needed to further reduce exposure.

den of niet) de kans op immunologische respons beïnvloeden [Preller et al., 1996; Heederik et al., 2002]. Toch is het afleiden van een bedrijfsnorm in dit stadium wel nuttig voor het verbeteren van de werkomstandigheden. Bij het afleiden van werkpleknormen wordt vaak de NOAEL (no observed adverse effect level) gebruikt om dosis-repons data te verdisconteren. A-priori wordt dan uitgegaan van de aanwezigheid van een drempelwaarde [Slob, 1999]. Een alternatief is het afleiden van een norm op basis van een attributief risico. Dit is de kans op het optreden van de ziekte bij een bepaalde, gegeven (bijv. de vigerende) blootstelling. Als een bedrijfsnorm wordt afgeleid, kunnen werkgevers en werknemers besluiten de prevalentie van proefdierallergie, die nu wordt geschat op 20-30%, terug te brengen tot een voor het bedrijf haalbaar percentage, bijvoorbeeld 5%. Uit dit attributief risico, ook wel critical effect size (CES) genoemd, kan op basis van blootstelling-respons gegevens uit de literatuur, een bepaalde dosis worden afgeleid, de zogenaamde benchmark dosis (BMD). Met deze mathematische beschrijving van de blootstelling-respons data wordt een dosis berekend, waarbij bijvoorbeeld 5% (CES = 5) van de blootgestelden is gesensibiliseerd of een proefdierallergie ontwikkelt. De BMDL (benchmark dosis lower bound) geeft de ondergrens weer van het betrouwbaarheidsinterval (95%) bij de blootstelling-respons curve, behorende bij de vooraf vastgestelde CES.

¹ Research Lab Moleculaire Epidemiologie, afdeling Epidemiologie en Biostatistiek, UMC St Radboud, Nijmegen

² Centraal Dierenlaboratorium, UMC St Radboud, Nijmegen

³ Correspondentieadres: dr. ir. P.T.J. Scheepers, Research Lab Moleculaire Epidemiologie, afdeling Epidemiologie en Biostatistiek, UMC St Radboud, Nijmegen, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel. 024-3616878, fax 024-3613505, e-mail P.Scheepers@epib.umcn.nl

Het voordeel van de BMD benadering ten opzichte van het gebruik van de NOAEL is dat deze methode niet uitgaat van een drempelwaarde en dat rekening gehouden wordt met verschillen in gevoeligheid van individuen binnen de blootgestelde populatie door de BMD lower bound (BMDL) als kritisch grens (in dit geval de bedrijfsnorm) te hanteren [Slob, 1999]. Bovendien worden alle beschikbare blootstelling-respons data (en niet slechts één getest blootstellingsniveau zoals bij het gebruik van de NOAEL) benut om een curve te construeren. De gebruikte blootstelling-respons data moeten afkomstig zijn van een populatie die qua samenstelling (leeftijdsoopbouw, geslacht en dergelijke) vergelijkbaar is met de populatie waarvoor de norm gehanteerd zal gaan worden. Verder is het van belang dat er voldoende blootstelling-respons data zijn, omdat de waarde van de BMDL wordt bepaald op grond van de beste fit van de blootstelling-respons data.

Een benchmark benadering is nuttig omdat een proefdiercentrum zo gericht kan werken aan de reductie van de blootstelling en het is voor de werknemers, werkgevers en de overheid duidelijker welk arbeidshygiënisch beleid wordt gevoerd. Een voorwaarde is wel dat de methode om de blootstelling te meten goed gestandaardiseerd is.

Het doel van dit onderzoek was het meten van de blootstelling aan proefdierallergenen volgens een gestandaardiseerde methode en het afleiden van een bedrijfsnorm voor de blootstelling aan RUA. Vervolgens werd de blootstelling aan deze bedrijfsnorm getoetst.

Materiaal & Methoden

Monsterneming van inhaleerbaar stof

Voor het verzamelen van inhaleerbaar stof (IS) [EN481, 1993] ten behoeve van de analyse van RUA is een gestandaardiseerd meetprotocol opgesteld en op twee verschillende meetdagen getest. Stationaire en persoonsgebonden metingen werden uitgevoerd in de wasstraat en in het dierverblijf. In de wasstraat werden de kooien met het vuile beddingmateriaal geleegd (vuil), gewassen en opnieuw gevuld aan de andere kant van de wasstraat (schoon). In het dierverblijf werden de vuile kooien vervangen door kooien met vers beddingmateriaal. Stationaire metingen zijn uitgevoerd bij een debiet van 23,6 L/min met behulp van monsterkoppen voor IS (volgens het PAS-6 principe, bij een aanzuig snelheid van 1,25 m/s). Het stof is verzameld op PTFE filters van het type TE-37 (50 mm) (Schleicher & Schüll, Dassel, Duitsland). Stationaire metingen zijn op twee locaties in duplo uitgevoerd (totaal vier metingen). Persoonsgebonden metingen zijn gelijktijdig uitgevoerd bij 3 personen per dag (totaal zes metingen).

Hierbij droeg elke persoon twee Dupont Alpha-1 pompen (2,0 L/min) waarmee IS is verzameld op TE-37 filters (25 mm) (Schleicher & Schüll) die waren geplaatst in een IOM monsterkop (Institute of Occupational Medicine, Edinburgh,

Tabel 1. Blootstelling-respons data gebruikt voor het afleiden van de bedrijfsnorm (Hollander et al., 1997c)

Blootstelling aan RUA (mediaan) (ng eq RUA/m ³)	Totaal aantal blootgestelden	% Responders
0	86	3,5
0,15	21	14,3
0,68	92	17,4
4,2	4	25,0

UK). Na de deze evaluatie werden de overige metingen in enkelvoud uitgevoerd.

Bepaling van allergeenconcentraties

Het gehalte RUA in het verzamelde IS is geanalyseerd door middel van een enzym immuno assay (EIA). De herhaalbaarheid van de monstervoorbewerking en analyse is eerder bepaald door met een holpijp ronde schijfjes te slaan uit een filter met een diameter van 150 mm waarop totaal zwevend stof is verzameld [zie Rustenburg, 2001 voor details]. Uit de resultaten blijkt dat de herhaalbaarheid van dag tot dag (uitgedrukt in een relatieve standaard deviatie) varieerde tussen 16% en 51% (n = 6) met een gemiddelde van 38%. De herhaalbaarheid binnen een dag bedroeg gemiddeld 12%. Het gehalte allergenen in de stofmonsters is uitgedrukt in nanogram rat urine eiwit equivalenten (ng eq) per m³, waarbij 1 ng eq is gedefinieerd als de hoeveelheid die dezelfde uitkomst geeft als 1 ng van het antigeen dat als standaard wordt gebruikt [Hollander et al., 1997c].

Afleiden van een bedrijfsnorm en andere berekeningen

De blootstelling-respons data die zijn gebruikt voor het afleiden van de bedrijfsnorm zijn verzameld bij acht proefdiercentra (waaronder vier universitaire centra) in Nederland (zie Hollander et al., 1997c voor details). Voor het afleiden van de bedrijfsnorm werd gebruik gemaakt van de gegevens van 118 proefdierwerkers die minder dan 4 jaar waren blootgesteld (zie Hollander et al. 1997c voor de kenmerken van deze populatie) omdat voor deze subpopulatie een goede dosis-respons relatie werd gevonden. De blootstelling aan RUA werd gebaseerd op de door Hollander et al. gepresenteerde classificatie van de blootstelling 'laag', 'middel' en 'hoog' gemeten in de ademzone van de proefdierwerkers (zie Hollander et al. 1997a voor details over de meetmethode). Bij iedere blootstelling was een prevalentie van sensibilisatie (respons) bekend, door Hollander gedefinieerd als een positieve huidpriktest voor allergenen uit urine of de vacht van ratten en/of de aanwezigheid van een specifiek serum IgE voor RUA (zie Hollander et al. 1997c). Aan deze gegevens werd de prevalentie in de niet-blootgestelde interne referentiegroep (personen die nog nooit met ratten hadden gewerkt en personen die uitsluitend met bloed van ratten hebben gewerkt) toegevoegd. De gegevens die gebruikt zijn voor de bepaling van de BMD staan in tabel 1. Om een bedrijfsnorm te kunnen afleiden werd gebruik gemaakt van het NCEA Benchmark Dose Software programma (Versie 1.3.2, US EPA).

Resultaten

Blootstellingsonderzoek

In de periode 2001-2004 zijn in het CDL metingen van IS uitgevoerd. De data werden verzameld bij proefdierwerkers

op de specific pathogen free (SPF) afdeling en in de wasstraat. In de dierverblijven is de concentratie RUA gemeten op een vaste locatie en in de ademzone van de personen die dit werk uitvoerden in de afgelopen vier jaar geleidelijk gedaald (tabel 2).

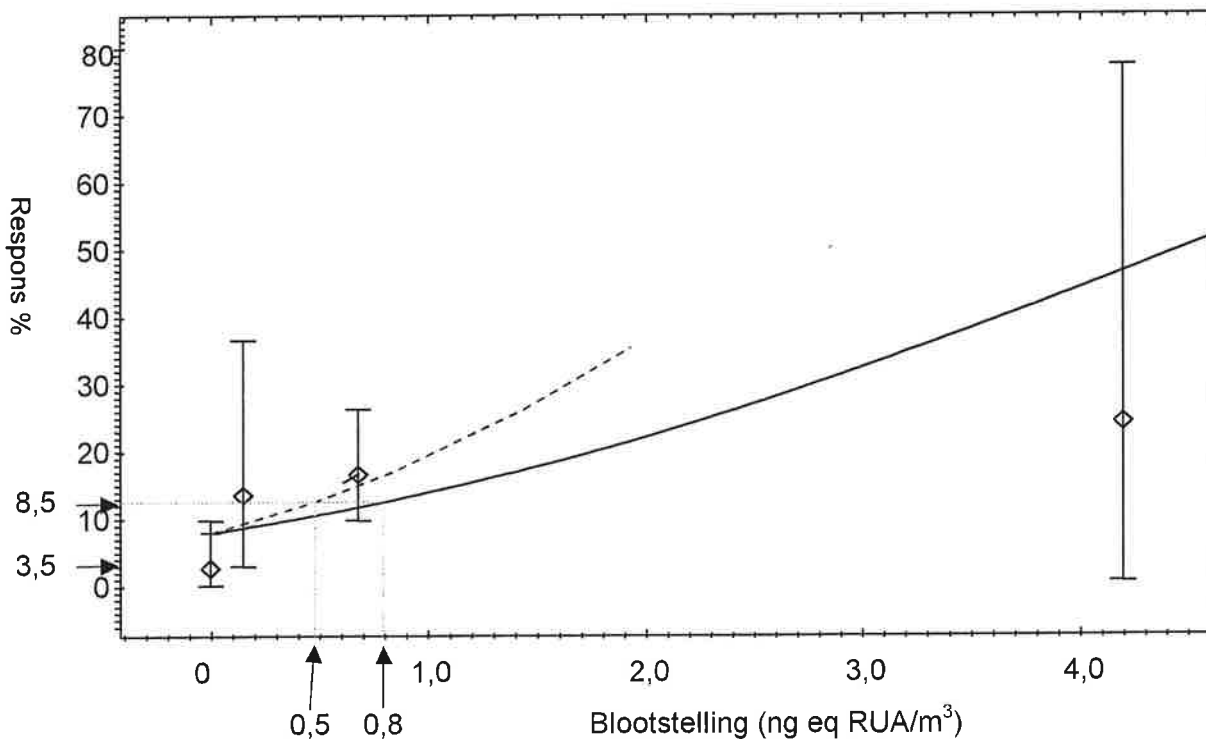
Afleiding bedrijfsnorm

De blootstelling-respons gegevens zijn weergegeven in figuur 1. Het laagste punt van de curve is de prevalentie van 3,5 % en is waargenomen bij de niet-blootgestelde interne controlegroep. De andere blootstellingsniveaus komen overeen met

Tabel 2. Concentraties RUA bepaald in inhaleerbaar stof (ng EQ/m³) in de periode 2001- 2004. [Rustenburg, 2001, Verbist, 2002, Kupers et al., 2003, Bueters et al. 2004]

Meetmethode	Meetlocaties	2001	2002	2003	2004	
Stationair	Dierverblijven	0,19	<0,02 ^a	<0,02	<0,02	
		0,059	<0,02 ^a	<0,02	<0,02	
		0,057	-	-	-	
		0,027	-	-	-	
		<0,02	-	-	-	
	Wasstraat (vuil)	100	14 ^a	4,8 ^c	31	
Persoonsgebonden	Dierverblijven	-	12 ^a	-	-	
		Wasstraat (schoon)	-	-	0,14	-
		Dierverblijven	2,9	0,21 ^b	1,3	0,96
			0,62	0,11 ^b	1,2	0,85
			-	<0,04	-	0,11
	-		-	-	<0,08	
-	-		-	<0,08		
Wasstraat (vuil)	1200	42 ^b	20	3,9		
Wasstraat (schoon)	-	36 ^b	-	-		
	1,2	0,62 ^b	-	0,39		
	-	0,60 ^b	-	-		

^a Meting in duplo door twee pompen naast elkaar te plaatsen; ^b Meting in duplo door werknemers twee pompen te laten meedragen; ^c Mogelijk onderschatting doordat tijdens resuspenderen van stof verliezen zijn opgetreden.



Figuur 1: Blootstellings-responsgegevens (mediaan met 95 % betrouwbaarheidsinterval) op basis waarvan een probit curve is bepaald. De onderbroken lijn geeft de betrouwbaarheidsondergrens van deze curve weer. Op de Y-as staat de respons (aantal nieuwe gevallen van sensibilisatie voor RUA als percentage van het aantal blootgestelden). Deze respons in de controlegroep was 3,5 %. De bedrijfsnorm werd afgeleid door een lijn te trekken vanaf de Y-as bij 8,5 % (3,5 + 5,0 % attributief risico) naar de onderbroken curve. De waarde op de X-as is de benchmark dose lower bound (BMDL) van 0,5 ng eq/m³ die als bedrijfsnorm is gekozen. Doortrekken van deze hulplijn naar de probit curve lever de benchmark dose van 0,8 ng EQ/m³.

de classificaties 'low', 'middle' en 'high' van Hollander et al. en het bijbehorende aantal personen dat positief scoorde op de huidpriktest met RUA en/of de aanwezigheid van specifiek serum IgE voor RUA in plasma (% respons). De bedrijfsnorm is gebaseerd op de BMDL berekend voor een CES van 5 % als toename ten opzichte van de respons bij niet-blootgestelden. De BMD bedraagt 0,8 ng eq RUA/m³. De berekende bedrijfsnorm bedraagt 0,5 ng eq RUA/m³.

Toetsing van de blootstelling aan de bedrijfsnorm

De bedrijfsnorm werd overschreden in de ademzone van de medewerkers die het vuile beddingmateriaal stortte. Aan de schone kant van de wasstraat werd de norm in 2001 en 2002 overschreden. In 2003 is geen meetresultaat beschikbaar en in 2004 was de persoonsgebonden blootstelling onder de norm, maar dit is slechts gebaseerd op één waarneming. In 2004 trad alleen in de ademzone een lichte overschrijding van de bedrijfsnorm op bij twee van de vijf proefdierwerkers. In de wasstraat is deze dalende trend alleen te zien in de ademzone en was het blootstellingsniveau in 2004 nog een factor 8 boven de bedrijfsnorm. Bij het afvullen van vers beddingmateriaal is de blootstelling tot onder de bedrijfsnorm gedaald.

Discussie

Over een periode over vier opeenvolgende jaren is op basis van gestandaardiseerde metingen inzicht verkregen in de concentraties RUA op de werkvloer. Metingen in de ademzone geven ook inzicht in de potentiële inhalatie van RUA en liggen hoger dan de uitkomsten van metingen op vaste locaties. Hoewel het aantal waarnemingen steeds gering was, ontstaat over de jaren een beeld waaruit blijkt dat de blootstelling in de dierverblijven en de wasstraat geleidelijk is afgenomen. Voor de interpretatie van deze uitkomsten is een voorstel gedaan voor een bedrijfsnorm. Hierbij is gebruik gemaakt van de benchmark benadering.

Blootstellingskarakterisering

Standaardisatie van de methode voor het verzamelen van IS en de meting van RUA in dit materiaal, maken het mogelijk de blootstellingsgegevens met elkaar te vergelijken. Er bleek geen verband te bestaan tussen de persoonsgebonden gemeten concentraties IS en het gehalte RUA in deze stofmonsters. Dit maakt de bepaling van het gehalte allergenen in het verzamelde stof noodzakelijk voor het evalueren van de risico's ten aanzien van proefdierallergie.

Hoewel een groot aantal determinanten van invloed zijn op de concentraties RUA op de werkvloer, is het mogelijk een aantal factoren aan te wijzen die hebben bijgedragen tot vermindering van de blootstelling. De belangrijkste factor is waarschijnlijk de daling in het gebruik van ratten. In de wasstraat is in 2004 een systeem voor bronafzuiging in gebruik genomen. In de dierverblijven kan meespelen dat het gebruik van filtertopkooien in de loop van de afgelopen vier jaar is toegenomen.

Bedrijfsnorm

Voor het afleiden van een bedrijfsnorm is gebruik gemaakt

van gegevens van een studie van Hollander et al. (1997c). Dit zijn prevalentiegegevens met betrekking tot sensibilisatie van proefdierwerkers uit diverse Nederlandse proefdiercentra die waren ingedeeld in drie blootstellingscategoriën en een interne niet-blootgestelde groep (zie Hollander et al. 1997a). Het gebruik van gegevens over de prevalentie van proefdierallergie was niet mogelijk omdat de prevalentie in de hoogste blootgestelde groep lager was. Hollander et al. geven hiervoor twee mogelijke verklaringen: (a) selectie van minder gevoelige individuen ('healthy worker effect') en (b) tolerantie van allergenen die optreedt bij langdurige blootstelling ('tolerance induction'), hoewel over het laatste voor inhalatoire blootstelling nog weinig bekend is. Ook het gebruik van de door Hollander gepresenteerde gegevens over de blootstellingsduur was niet mogelijk omdat de hoogste dosisgroep te ver verwijderd is van de andere dosisgroepen (0; 0,075; 2,38 en 96,6 ng eq RUA/m³). Hierdoor heeft de schatting van de blootstellingsduur en de concentratie RUA in de hoogste blootstellingsgroep een te grote invloed op de waarde van de BMDL.

Dat de bedrijfsnorm is afgeleid op basis van de prevalentie van sensibilisatie in een groep Nederlandse proefdierwerkers die minder dan vier jaar in dienst waren, heeft gevolgen voor de toepasbaarheid van de bedrijfsnorm. De bedrijfsnorm kan gebruikt worden in de Nederlandse situatie. De arbeidsomstandigheden in andere Europese proefdiercentra en buiten Europa zijn niet voldoende bekend om de toepasbaarheid van deze norm op dit moment te kunnen beoordelen. Hoewel de norm is gebaseerd op een populatie van proefdierwerkers die minder dan vier jaar waren blootgesteld, blijkt uit de gegevens van Hollander dat het risico bij personen met een langere blootstelling lager is (zoals hierboven beschreven). Het feit dat de bedrijfsnorm is gebaseerd op sensibilisatie (en niet proefdierallergie) betekent dat overschrijding van deze grenswaarde tot gevolg kan hebben dat meer dan 5 % van de blootgestelden gesensibiliseerd zou kunnen raken. Er is nog onvoldoende bekend over de relatie tussen sensibilisatie en proefdierallergie om te kunnen voorspellen in welke mate zich klachten zullen openbaren. Op zich is de keuze voor sensibilisatie als 'vroeg' effect goed te verdedigen aangezien dit bij de proefdierwerkers eenduidig is vast te stellen (door een huidpriktest en bepaling van specifiek serum IgE gehalte).

Een bezwaar tegen het gebruik van sensibilisatie als gezondheidseffect in een risicoschatting is dat het geen ziekte is, hooguit een eerste stap in een ziekteproces. Sensibilisatie is echter sterk gecorreleerd met symptomen [Heederik et al. 2002].

Voor vervolgonderzoek is het aan te raden om gebruik te maken van continue waarden voor de berekening van de BMD. Hierdoor is het verloop van de blootstelling-respons curve, door de toepassing van meer verfijnde blootstelling-respons modellen voor continue data, beter toepasbaar [Slob, 2002].

De voorgestelde bedrijfsnorm mag niet gezien worden als een gezondheidskundig 'veilige' grens, aangezien deze dosis geen garantie biedt op bescherming tegen sensibilisering. In dit onderzoek is uitgegaan van een door het bedrijfsleiding vastgestelde percentages (CES van 5 %) van de blootgestelde

populatie die gesensibiliseerd zou kunnen worden. Deze grenzen zijn vastgesteld op basis van het door het bedrijf gevoerde beleid en zijn niet wetenschappelijk te onderbouwen. De gevonden blootstellingconcentraties aan RUA zijn getoetst aan de hand van deze bedrijfsnorm. Hieruit blijkt dat overschrijdingen optreden bij werkzaamheden aan de vuile kant van de wasstraat en eveneens bij een deel van de werkzaamheden in de proefdierverblijven.

Beheersmaatregelen

Bij werkzaamheden in de wasstraat wordt gebruik gemaakt van ademhalingsbeschermingsmiddelen (ABM), type FFP2D en P3-stoffilter. De werknemers worden blootgesteld aan IS, houtvezels/houtstof, huidschilfers en urine-eiwitten. Voor houtvezels en eiwitten geldt de aanbeveling P3 filters te gebruiken. De huidige ABM wordt op basis van bovenstaande aanbevelingen niet geschikt bevonden. Daarvoor in de plaats wordt een P3 filter (type FFP3) aanbevolen [NVvA, 2001]. Volgens de geldende normen voor P3 maskers bedraagt de maximale filterlekage 1% [Kluwer, 2001/2002]. Aangenomen wordt dat dit zal gelden voor IS en RUA. Dit is niet in de praktijk getest en actuele waarden zouden dus hoger uit kunnen komen. Het gebruik van een P3 masker wordt door het CDL niet gezien als structurele oplossing voor het reduceren van de blootstelling in de wasstraat. Het proefdiercentrum zal daarom onderzoek doen naar de mogelijkheid om de blootstelling aan RUA te reduceren door het gebruik van verbeterde bronafzuiging.

Conclusie

De berekende bedrijfsnorm van 0,5 ng eq RUA/m³ kan in het proefdiercentrum worden gebruikt voor het beoordelen van de blootstelling aan RUA. In de afgelopen jaren is de blootstelling afgenomen en ligt nu voor een aantal werkzaamheden boven de norm. In de toekomst zullen inspanningen zijn gericht op het verder reduceren van deze blootstelling. Deze blootstellingsreductie is te realiseren door gebruik te maken van bronafzuiging in de wasstraat en het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen bij bepaalde werkzaamheden in de proefdierverblijven.

Dankwoord

De auteurs zijn dank verschuldigd aan Dr. G. Doekes (IRAS) voor het beschikbaar stellen van de materialen en kennis voor de RUA bepaling en Ing. A. Hoppenreijns (ICLAS) voor het analyseren van de filters. Medewerkers van het CDL voor hun medewerking aan de blootstellingsmetingen en studenten biomedische wetenschappen voor het uitvoeren van deze metingen.

Referenties

- Bueters, R., Heusinkveld, H., Pourier, M., Rensen, W., Theunissen, P., Tonk, I., Verhallen, D. (2004) Werkplekonderzoek: proefdierallergenen in het Centraal Dierenlaboratorium. Verslag Biomedische Wetenschappen, Radboud Universiteit Nijmegen.
- EN 481 (1993) Workplace atmospheres: Size fraction definitions for measurement of airborne particles in the workplace. Comité Européen de Normalisation (CEN). European Commission, Brussels.
- Gordon, S., RD Tee, AJ Taylor. (1993). Analysis of rat urine proteins and allergens by sodium dodecyl sulfate- polyacrylamide gel electrophoresis and immunoblotting. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (92) 298-305.
- Gordon, S. (2001). Laboratory animal allergy: a British perspective on a global problem. *Institute for Laboratory Animal Research Journal* (42) 37-46.
- Heederik, D., G Doekes, MJ Nieuwenhuijsen. (1999a). Exposure assessment of high molecular weight sensitizers: contribution to occupational epidemiology and disease prevention. *Occupational & Environmental Medicine* (56) 735-741.
- Heederik, D., G Doekes. (1999b). Exposure-response relationships for airborne allergens. *Clinical & Experimental Allergy* (29) 423-424.
- Heederik, D., KM Venables, P Malmberg, A Hollander, AS Karlsson, A Renstrom et al. (1999c). Exposure-response relationships for work-related sensitisation in workers exposed to rat urinary allergens: results from a pooled study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (103) 678-684.
- Heederik, D., PS Thorne, G Doekes. (2002). Health-based occupational exposure limits for high molecular weight sensitizers: How long is the road we must travel? *The Annals of Occupational Hygiene* (46) 439-446.
- Hollander, A., P Van Run, J Spithoven, D Heederik, G Doekes. (1997a). Exposure of laboratory animal workers to airborne rat and mouse urinary allergens. *Clinical & Experimental Allergy* (27) 617-626.
- Hollander, A. (1997b). Laboratory Animal Allergy. Allergen exposure assessment and epidemiological study of risk factors. Proefschrift Wageningen Universiteit, 152 pp.
- Hollander, A., D Heederik, G Doekes. (1997c). Respiratory allergy to rats: exposure-response relationships in laboratory animal workers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (155) 562-567.
- Kluwer. (2001-2002). Kluwer's PBM-gids 2001-2002.
- Kupers, BAM., MJ te Winkel, MC Ruigewaard, R Kayser. (2003). Meetrapport stof en proefdierallergenen. Verslag Biomedische Wetenschappen, Radboud Universiteit Nijmegen.
- Nieuwenhuijsen, MJ., S Gordon, RD Tee, KM Venables, JC McDonald, AJ Newman Taylor. (1994). Exposure to dust and rat urinary aeroallergens in research establishments. *Occupational & Environmental Medicine* (51) 593-596.

Preller, L., G Doekes, D Heederik, R Vermeulen, PF Vogelzang, JSM Boleij. (1996). Disinfectant use as a risk factor for atopic sensitization and symptoms consistent with asthma: an epidemiological study. *European Respiratory Journal* (9) 1407-1413.

Rustenburg, G. (2001). Proefdierallergie. Invoering van een programma voor blootstellingmonitoring voor de preventie van proefdierallergie bij medewerkers van het Centraal Dierenlaboratorium. Doctoraalscriptie Biomedische Wetenschappen, Radboud Universiteit Nijmegen.

Slob, W. (1999). Thresholds in toxicology and risk assessment. *International Journal of Toxicology* (18) 259-268.

Slob, W. (2002). Dose-response modelling of continuous endpoints. *Toxicological Sciences* (66) 298-312.

Verbist, KJM. (2002). Monitoring en beoordeling van de blootstelling aan proefdierallergenen in het centraal dierenlaboratorium. Doctoraalscriptie Biomedische Wetenschappen, Radboud Universiteit Nijmegen.

Werkgroep Ademhalingsbescherming NVvA (2001). Selectie en gebruik van ademhalingsbeschermingsmiddelen. Nederlandse Vereniging voor Arbeidshygiëne, Eindhoven.