

Samenvatting proefschrift

Respiratory effects of fire smoke exposure in firefighters and the general population

Frans Greven¹

Hulpdiensten, zoals de brandweer, de politie en de ambulancediensten, behoren snel en adequaat te reageren in geval van ongevallen met gevaarlijke stoffen, zoals lekkages van chemicaliën, explosies en industriële branden. Daarbij kunnen zij worden blootgesteld aan gevaarlijke stoffen. Dit is de reden dat hulpverleners persoonlijke beschermingsmiddelen gebruiken of op een veilige afstand blijven.

Veelal wordt gedacht dat lekkages van chemicaliën en explosies een voor de gezondheid meer relevante blootstelling veroorzaken dan branden. Aan de andere kant komen branden veel meer voor en veroorzaken bovendien ernstige luchtverontreiniging. Het is niet ongevoel dat hulpverleners, omstanders en omwonenden in geval van een brand rook inademen. Daarnaast vermelden de media vaak dat in geval van een brand er 'geen sprake is van gevaar voor de volksgezondheid' of dat er 'geen schadelijke stoffen zijn vrijgekomen'. Schijnbaar wordt het risico van blootstelling bij branden lager geschat dat bij andere ongevallen met gevaarlijke stoffen.

In dit proefschrift zijn de milieu-incidenten waarbij blootstelling kan optreden aan gevaarlijke stoffen ingeperkt tot branden om gefocust te blijven op een grote categorie van mogelijk relevante blootstellingincidenten. Het belangrijkste doel van dit proefschrift was het onderzoeken van relaties tussen blootstelling aan rook van branden en het voorkomen van effecten op de luchtwegen bij hulpverleners en de algemene bevolking. Voor dit doel zijn enquêtes uitgevoerd op basis van telefonische en schriftelijke vragenlijsten en er zijn specifieke medische onderzoeken verricht. Het medische onderzoek bestond uit longfunctieonderzoek, een (histamine of methacholine) provocatietest, immunologisch onderzoek en de bepaling van serum pneumoproteïnen bij bewoners en hulpverleners die zijn blootgesteld bij branden. Aanvullend zijn differentiële tellingen gedaan van cellen in sputum uit luchtwegen en er zijn acute veranderingen van die sputumcellen onderzocht bij brandweerpersoneel dat kort tevoren was blootgesteld aan rook tijdens het bestrijden van een brand. Een van de mogelijke specifieke respiratoire gevolgen is *Reactive Airways Dysfunction Syndrome* (RADS) of *Irritant-Induced Asthma* (IIA). Dit is een type astma zonder immunologische sensibilisering en zonder latentie periode volgend op het inademen van een enkele hoge dosis respectievelijk meerdere hoge doses van stoffen die de luchtwegen kunnen irriteren.

In het eerste onderzoek zijn effecten aan de luchtwegen bij hulpverleners en bewoners onderzocht gedurende de nasleep van een brand in een opslagdepot voor gevaarlijk afval. De onderzoekspopulatie bestond uit 138 personen

die aanwezig waren in het benedenwindse gebied van de brand. In deze groep zijn personen met bepaalde aanhoudende luchtwegsymptomen na een telefonisch interview geclassificeerd als personen die mogelijk Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS) hadden. Bij hen (en bij controlepersonen) zijn medische tests uitgevoerd. Voor bronchiale hyperreactiviteit is een grenswaarde van $PD_{20} < 2.39$ mg histamine gehanteerd en bovendien is een dosis-respons curve (DRS) berekend. De mogelijke RADS-casussen zijn vergeleken met gezonde controles wat betreft blootstelling aan verbrandingsproducten, longfunctie en bronchiale reactiviteit.

De 25 mogelijke RADS-casussen bleken meer blootgesteld dan de 99 controles; de ruwe odds ratio voor hoge versus lage blootstelling was 6.5 [95% confidentie interval (95% CI) 2.4–18.0]. Mogelijke casussen vertoonden tevens een lagere ratio van geforceerd uitademingsvolume in een seconde en geforceerde vitale capaciteit (FEV1/FVC; $p=0.028$). Mogelijke casussen hadden bovendien een hogere DRS dan controles. Het verschil was significant voor uitsluitend mannen ($p=0.006$) en voor niet-rokende mannen ($p=0.014$).

Hoogblootgestelde personen hadden een hogere DRS dan laagblootgestelde personen ($p=0.056$). Deze verschillen zijn significant wanneer uitsluitend niet-rokers ($p=0.034$) of mannen ($p=0.019$) werden beschouwd.

Verschillen tussen casussen en controles waren groter wanneer de populatie was ingeperkt tot huidige niet-rokers. Voor drie mogelijke casussen zijn uit andere bronnen resultaten verkregen van bronchiale provocatietesten die al waren uitgevoerd in de jaren volgend op de brand. Alle drie casussen waren rokers ten tijde van de brand en hadden voorafgaand aan de brand geen luchtwegklachten. Zij ondervonden aansluitend aan de brand acute luchtwegsymptomen die verergerden gedurende de volgende maanden. Onafhankelijk van elkaar bezochten ze en longarts die een met histamine of methacholine een provocatietest liet verrichten (variërend van $PC_{20}=1.3$ mg/ml histamine tot $PC_{20}=2.5$ mg/ml methacholine). Dit bevestigt een aandoening van de luchtwegen volgend op de brand. Na een bezoek aan een arts stopten twee casussen met roken. Bij deze 2 casussen nam in de volgende jaren de bronchiale hyperreactiviteit af en werden de luchtwegklachten minder ernstig. In één van beide casus waren symptomen in 2006 nog aanwezig en was de bronchiale reactiviteit nog verhoogd ($PD_{20}=0.5671$ mg histamine). De tweede casus had geen luchtwegklachten meer in 2006. In de in 2006 nog

¹ Promotie insituut: IRAS Universiteit Utrecht; promotiedatum, 26 april 2011; email: Frans.greven@hvd.groningen.nl

rokende derde casus was de bronchiale hyperreactiviteit verdwenen, maar waren de luchtwegklachten symptomen nog aanwezig.

Deze uitkomsten leidden tot aanvullende onderzoeken bij hulpverleners, omdat zij een duidelijke risicogroep vormen voor gezondheidseffecten ten gevolge van branden. In de rest van het proefschrift worden onderzoeken beschreven die bij brandweelieden zijn verricht.

Het onderzoek bestond uit 3 opeenvolgende fasen. In de eerste fase zijn alle repressieve brandweelieden van de gemeentelijke brandwerven van 3 provincies in Nederland (Groningen, Friesland and Drenthe) gevraagd om een web-based vragenlijst in te vullen. In de tweede fase zijn 402 in een steekproef gekozen brandweelieden onderzocht met een longfunctietest en een bronchiale provocatietest met methacholine. Ook is bij hen een bloedmonster genomen om atopie te bepalen en serum pneumoproteïnen te meten. Uit deze subgroep zijn 51 personen in de derde fase van het onderzoek opgenomen, meteen nadat ze waren blootgesteld aan rook en als het mogelijk was binnen 24 uur na de blootstelling een bloedmonster te nemen. Vervolgens is bij hen binnen 5 dagen een sputum inductie verricht, en na minimaal 24 uur extra zijn de longfunctietest en de bronchiale provocatietest opnieuw uitgevoerd en is bovendien een tweede bloedmonster afgenomen. Na 3 maanden is een derde bloedmonster genomen. In het bloed zijn pneumoproteïnen en cytokinen bepaald.

Een eerste deelstudie beschrijft de relatie tussen risicofactoren en de prevalentie van luchtwegklachten van brandweerpersoneel. In totaal hebben 1330 brandweelieden van de gemeentelijke brandwerven van 3 provincies in Nederland een Nederlandse web-based versie van de European Community Respiratory Health Survey vragenlijst ingevuld. Algemene luchtwegsymptomen toonden een statistisch verband met het aantal branden dat men in de voorafgaande 12 maanden had bestreden met odds ratios tussen 1.2 (CI 95% 1.0-1.4) en 1.4 (CI 95% 1.2-1.7) per 25 branden. Een sterke relatie is gevonden tussen een inhalatie-incident en huidige luchtwegsymptomen met odds ratios tussen 1.7 (CI 95% 1.1-2.7) en 3.0 (CI 95% 1.9-4.7). Correctie voor mogelijke confounders veranderde deze relaties niet. Personen met een atopie hadden verhoogde odds ratios. Een vergelijking met gegevens uit een enquête onder de algemene Nederlandse bevolking (ELON) vertoonde een statistisch significante lagere prevalentie van verscheidene luchtwegsymptomen bij de brandweer vergeleken met de algemene Nederlandse bevolking. Odds ratios varieerden van 0.5 (95%CI 0.3-0.7) voor wakker worden door kortademigheid tot 0.3 (95%CI 0.2-0.4) voor piepende ademhaling. Er was echter een statistisch significante verhoogde prevalentie van brandweelieden die ooit astma hebben gehad vergeleken met de ELON populatie [OR=1.5 (CI95% 1.1-2.0)].

Uit deze groep van 1330 brandweelieden is een random steekproef getrokken van 402 personen. In deze subgroep van de bronpopulatie is onderzoek gedaan naar verbanden

tussen longfunctie, bronchiale hyperreactiviteit, atopie en blootstelling aan rook bij branden.

Hyperreactiviteit uitgedrukt als dosis-respons curve (DRS) was positief en significant geassocieerd met het aantal branden dat men had bestreden in de afgelopen 12 maanden ($\beta=0.157$, $p=0.02$) met en zonder correcties voor roken, geslacht, atopie en leeftijd. Geen van de associaties veranderde door de analyse te beperken tot brandweelieden die geen blootstelling hadden gehad in de 7 dagen voorafgaand aan het onderzoek. De relatie tussen aantal branden en de DRS was sterker bij atopici ($\beta=0.311$, $p=0.04$), en hyperreactiviteit uitgedrukt als PD20 was dan ook significant geassocieerd (OR 4.9 (1.4, 16.6)). Dit is een aanwijzing dat atopici een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van bronchiale hyperreactiviteit ten gevolge van blootstelling aan rook.

Persoonlijke beschermingsmiddelen waren niet optimaal gebruikt. Ademlucht (SCBA) was slechts een deel van de tijd of helemaal niet gebruikt door 344 personen (86.6%) gedurende de laatste brand die men had bestreden voorafgaand aan het onderzoek. De meerderheid van deze niet volledig beschermde brandweelieden namen waar dat zijzelf waren blootgesteld aan rook (68.9%). De blootstelling werd na enkele minuten als ondraaglijk ervaren door 1 persoon (0.4%), als hinderlijk door 48 (20.4%), en als louter waarneembaar door 162 (68.9%). Dit vormt een argument waarom het aantal branden dat men in de afgelopen 12 maanden had bestreden een goede benadering was van blootstelling aan rook bij branden.

In een volgende deelstudie zijn de relaties tussen blootstelling aan brandrook en serum pneumoproteïnen onderzocht. In de populatie in zijn geheel zijn geen associaties gevonden tussen serum pneumoproteïnen en variabelen voor subjectieve rookblootstelling. Desondanks waren de concentraties van surfactant proteïn A (SP-A) in serum hoger in personen met symptomen die blootgesteld waren aan rook minder dan 2 dagen voorafgaand aan de bloedafname. Dit gold met en zonder correcties voor leeftijd, roken en FEV1. Het verband tussen verhoogde concentraties van serum SP-A en een inhalatie-incident was net niet significant. Correctie voor leeftijd, roken en FEV1 leidde ertoe dat de relatie wel significant werd. Clara cell proteïne (CC16) concentraties waren negatief geassocieerd met het aantal branden dat men had bestreden in de afgelopen 12 maanden bij huidige niet-rokers. Deze associatie werd sterker wanneer ze werd gecorrigeerd voor FEV1.

Concentraties van CC 16 waren lager bij personen met bronchiale hyperreactiviteit

Een laatste deelstudie beschrijft de associaties tussen acute inflammatoire reacties, veranderingen in bronchiale hyperreactiviteit, concentraties van pneumoproteïnen in serum en blootstelling aan brandrook. Bloedmonsters zijn genomen binnen 24 uur na het inademen van rook en opnieuw na een week en na 3 maanden. Dit is gedaan bij 51 brandweelieden die afkomstig waren uit de hiervoor beschreven onderzoekspopulatie van 402 personen. Binnen 5 dagen na de blootstelling is bij hen tevens een sputum inductie uitgevoerd, gevolgd door een longfunctietest, een bronchiale

provocatie-test met methacholine minimaal een dag of later. Er zijn geen veranderingen in bronchiale hyperreactiviteit en serum pneumoproteïnen gevonden na de rookblootstelling. Wel werd bij een substantieel deel van de brandweerlieden (44%) verhoogde percentages neutrofiële cellen in het sputum ($\geq 60\%$) gevonden. Serum IL-8 concentraties waren 24 uur na de blootstelling hoger dan de concentraties voorafgaand aan de blootstelling. Verhoogde concentraties neutrofielen in sputum waren gerelateerd aan verhoogde concentraties serum IL-8 ($\beta=0.010$, $p=0.004$) en TNF α ($\beta=0.005$, $p=0.034$) binnen 24 uur na de blootstelling. De verhoogde IL-8 concentraties bleven 3 maanden aanhouden. Acute symptomen waren geassocieerd met de verandering van de IL-8 concentraties na een week ($\beta=2.476$, $p=0.03$).

Samenvattend zijn er relaties gevonden tussen blootstelling aan rook en astma-achtige effecten in de bevolking en bij brandweerpersoneel. Hoewel het bekend is dat Irritant-Induced Asthma kan voortkomen uit een enkelvoudige of meerdere blootstellingen aan zeer hoge concentraties van een gas, rook, of damp met irriterende eigenschappen, is in dit proefschrift voor zover bekend voor het eerst beschreven dat herhaalde blootstelling aan relatief lage concentraties rook bij branden soortgelijke gezondheidseffecten kan uitlokken. Dit verschijnsel is opgetreden bij brand in chemisch afval maar ook bij branden in allerlei andere soorten materiaal. Dit doet vermoeden dat de kans op gezondheidseffecten bij "gewone" branden onderschat wordt in publieke en arbeidsgerelateerde gezondheidszorg.

Aanvullend onderzoek is noodzakelijk om de relaties tussen neutrofiële inflammatie, serum pneumoproteïnen, atopie en bronchiale hyperreactiviteit op te helderen. Praktisch gezien is een reductie van blootstelling aan rook bij branden relatief gemakkelijk te realiseren wanneer de bevolking en de hulpverleners worden ingelicht over deze gezondheidseffecten en wanneer de mogelijkheden worden verruimd om de blootstelling aan rook te verminderen.