

BIOLOGISCHE FACTOREN

Introductie op het thema

In deze nieuwsbrief staat het thema biologische factoren centraal. Er is een aantal redenen waarom dit thema de moeite waard is om wat uitgebreider bij stil te staan. Allereerst is het natuurlijk een heel boeiend werkterrein, maar er is een aantal aspecten die de biologische factoren zo bijzonder maken. Het schatten van de blootstelling (de exposure assessment) is vergeleken met andere werkvelden van de arbeidshygiëne relatief veel moeilijker. Eén van de oorzaken is dat goede meetmethoden vaak ontbreken en het dus lastig is om een goede kwantitatieve schatting van de blootstelling te krijgen. Als er al meetmethoden zijn, dan zijn ze meestal ofwel niet gestandaardiseerd of ze zijn nog niet commercieel beschikbaar en dus moeilijk toegankelijk voor de arbeidshygiënist in het veld. Daarnaast kan de blootstelling zeer sterk variëren in tijd, terwijl de meetmethoden soms slechts een maximale meetduur mogelijk maken van enkele minuten (met name bij levensvatbare micro-organismen). Tenslotte heb je in veel arbeidssituaties te maken met complexe blootstelling, waarbij niet één enkel agens relevant is, maar blootstelling kan plaatsvinden aan een heel scala aan biologische factoren (levensvatbare micro-organismen, endotoxinen, mycotoxinen en allergenen).

Vanwege de problemen bij de schatting van de blootstelling is er in de meeste gevallen ook maar weinig inzicht in de exacte relatie tussen blootstelling en bijbehorende gezondheidseffecten. Het feit dat er weinig inzicht is in deze blootstellings-respons-relaties maakt normstelling voor biologische factoren moeilijk en er zijn dan ook nog maar weinig stoffen waarvoor een MAC-waarde is vastgesteld. Dit maakt niet alleen de schatting van de blootstelling lastig (exposure assessment), maar is het vaak ook zeer moeilijk om een goede risicoschatting uit te voeren (risk assessment). In de praktijk betekent dit dat arbeidshygiënische advisering aan bedrijven vaak een zeer lastige klus is.

Er zal nog veel onderzoek moeten worden uitgevoerd voordat alle wetenschappelijke hiaten kunnen worden opgevuld. Toch is er in de afgelopen 5-10 jaar op diverse terreinen al grote voortgang geboekt. In de onderstaande bijdragen wordt getracht deze ontwikkelingen voor een aantal thema's zo goed mogelijk weer te geven. Eén thema kon echter in de huidige nieuwsbrief niet meer worden meegenomen, namelijk de infectieuze agentia en infectiepreventie in ziekenhuizen. Dit thema zal in de volgende nieuwsbrief echter alsnog worden behandeld. Namens de redactie wens ik als coördinator van dit themanummer iedereen veel leesplezier.

*Remko Houba
Arbo Unie vestiging Roermond*

ARBOWETGEVING VOOR BIOLOGISCHE AGENTIA

In de arbeidssituatie kan op verschillende manieren blootstelling aan micro-organismen voorkomen. Blootstelling kan optreden bij het werken met micro's, maar ook kan blootstelling voorkomen in gevallen dat het werk niet is gericht op het omgaan met (pathogene) micro-organismen (te denken valt aan salmonella in slachterijen, legionella in koeltorens, of schimmels bij compostering). Het is van belang dat dit soort situaties worden herkend, omdat ook in die situaties afdeling 9 van het Arbobesluit van toepassing is. Deze afdeling van het Arbobesluit is dus van toepassing op alle situaties waarin er blootstelling aan biologische agentia kan plaats vinden. De voorschriften van afdeling 9 vormen de implementatie van de EG-richtlijn 90/679/EEG, betreffende de bescherming van de werknemers tegen de risico's van blootstelling aan biologische agentia op het werk.

Biologische Agentia

Biologische agentia zijn in het Besluit gedefinieerd als al dan niet genetisch gemodificeerde celculturen, menselijke endoparasieten en micro-organismen. In het algemeen zijn het dus organismen die zich zelfstandig vermeerderen. Daarmee is de definitie in het Besluit beperkter dan hetgeen wordt begrepen onder biologische factoren. In die verzameling zitten ook stoffen met een biologische

activiteit; voor die stoffen is dus het 'gewone' stoffenregiem van het Arbobesluit van toepassing. Afhankelijk van de potentie voor het veroorzaken van ziekten bij de mens, de kans op verspreiding onder de bevolking, en het al of niet beschikbaar zijn van een effectieve profylaxe of behandeling, worden de biologische agentia in een viertal categorieën onderscheiden. Behalve organismen of cultures zijn ook enkele structuren door de EU ingedeeld (o.a. de prionen die CJ kunnen veroorzaken). Het grootste gedeelte van deze biologische agentia is, gekwalificeerd als waarschijnlijk niet schadelijk voor de mens, in de eerste categorie ingedeeld.

Blootstelling

Ondanks dat het grootste gedeelte van de biologische agentia niet schadelijk is voor de mens lopen van de Nederlandse beroepsbevolking ten minste 300.000 werknemers een gereede kans aan mogelijk wel schadelijke biologische agentia te worden blootgesteld. In eerste instantie moet in dit verband worden gedacht aan werknemers in de biotechnologie en in laboratoria of daarmee te vergelijken werksituaties waarbij de arbeid gericht is op het werken met biologische agentia. Daarnaast zijn er werknemers die arbeid verrichten waarbij, alhoewel hun arbeid niet gericht is op het werken met biologische agentia, zij gelet op de aard van hun werkzaamheden, de plaats waar deze arbeid wordt verricht of de middelen waarmee de arbeid wordt verricht, toch een gereede kans op blootstelling aan biologische agentia lopen. In dit verband moet bijvoorbeeld gedacht worden aan artsen en verpleegkundigen die direct contact hebben met patiënten die drager kunnen zijn van biologische agentia. Dit geldt eveneens voor dierenartsen en (proef-)dierenverzorgers. Maar ook werknemers in vuilverwerkingsbedrijven lopen risico's. Ook huisvuil, waaronder GFT, kan immers voor de mens gevaarlijke biologische agentia bevatten. Ook valt te denken aan de risico's die werknemers in de agrarische sector lopen. De RI&E kan die (afgeleide) blootstelling in beeld brengen.

Bij de inventarisatie en -evaluatie van de risico's dient het te gaan om blootstelling die specifiek aan de betreffende arbeid is verbonden. Deze risico's moeten dus het risico van de algemene bevolking overstijgen. Bij de RI&E kan de bedrijfsarts hier een belangrijke rol vervullen.

Afhankelijk van de resultaten van de RI&E en de vraag of de arbeid al dan niet gericht is op het werken met biologische agentia, is een groter of kleiner deel van Afdeling 9 van het Arbobesluit van toepassing. In arbeidssituaties waarbij de arbeid niet gericht is op het werken met biologische agentia maar waarbij de werknemers toch een gereede kans lopen aan deze agentia te worden blootgesteld, zal het veelal onbekend zijn of er daadwerkelijk kans op blootstelling bestaat en zo ja in welke mate en aan welke biologische agentia. In deze arbeidssituaties zijn slechts die bepalingen van het Besluit van toepassing die, rekening houdende met deze onzekerheid en onbekendheid toch zoveel mogelijk bescherming kunnen bieden.

Maatregelen

Als er blootstelling aan biologische agentia mogelijk is, dient de werkgever doeltreffende maatregelen te nemen om te voorkomen dat de werknemers schade kan worden toegebracht aan hun veiligheid of gezondheid. Bij het nemen van maatregelen moet ook hier zoveel mogelijk de zogenoemde arbeidshygiënische strategie worden gevolgd. Dus eerst zoveel mogelijk de risico's beperken door aanpak aan de bron. Als dit tot onvoldoende reductie van de blootstelling leidt, mogen andere, collectieve maatregelen worden genomen. Tenslotte kunnen individuele maatregelen worden getroffen. Daarom wordt in Afdeling 9 van het Arbobesluit als maatregel van organisatorische aard uitdrukkelijk genoemd het gebruik van agentia die niet of minder schadelijk zijn; dat betekent dus dat, indien een niet of minder schadelijk agens voorhanden is en het mogelijk is hetzelfde eindresultaat te bereiken, de toepassing van dit agens als maatregel om gevaar te vermijden niet buiten beschouwing mag worden gelaten, ook al gaat deze toepassing wellicht met meer kosten gepaard.

Bij de keuze van het vervangende biologische agens moet niet alleen gelet worden op de gevaareigenschappen (het gebruiken van een biologisch agens van een lagere categorie). Ook moet rekening worden gehouden met de aard van de bedrijfsarbeid, de toegepaste werkmethoden en de werkomstandigheden, allemaal factoren die het gevaar bepalen dat aan arbeid met bepaalde biologische agentia is verbonden. Door het treffen van een van de aangegeven maatregelen of door een combinatie daarvan zal het risico voor de werknemers moeten worden teruggebracht tot een zodanig niveau, dat geen schade aan de gezondheid kan worden toegebracht.

Genetische Gemodificeerde Organismen

In Afdeling 9 van het Arbobesluit worden biologische agentia, waarbij sprake is van genetische modificatie op dezelfde wijze beschouwd als de oorspronkelijke. Het Besluit geeft geen specifieke

voorschriften voor genetische modificatie. Wel is voor werkzaamheden met agentia van categorie twee, drie en vier een kennisgevingsplicht van toepassing. De indeling van organismen die in het Arbobesluit wordt gehanteerd komt overeen met de indeling van de agentia in het Besluit genetisch gemodificeerde organismen Wet milieugevaarlijke stoffen.

Omdat alleen de genetisch gemodificeerde organismen worden gezien, betreft het derhalve een kleinere doelgroep. Anderzijds is de classificatie in dat besluit aangevuld met een aantal voor planten en voor het milieu mogelijk schadelijke organismen.

Het verrichten van arbeid met genetische gemodificeerde organismen kan derhalve onder het Besluit BA vallen, echter is dit niet steeds het geval. Het niveau van te treffen maatregelen om blootstelling te verminderen, respectievelijk te voorkomen wordt bepaald door enerzijds de aard van de werkzaamheden en anderzijds door de mate van pathogeniteit van de betreffende agentia.

Ad Besems

Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid

LEGIONELLA EN DE ARBOWET

Inleiding

Naar aanleiding van de legionellosegevallen in Boven-Karspel begin 1999, is aan de Tweede Kamer toegezegd dat alle risicosituaties ten aanzien van legionellabesmetting in kaart zullen worden gebracht en indien dat opportuun wordt geacht, een beheersplan ter preventie zal worden opgesteld. Door de betrokken ministeries en inspectiediensten is reeds een aanzienlijk deel van de risicosituaties inzichtelijk gemaakt en zijn beheersplannen opgesteld. Vastgesteld is dat er onvoldoende zicht is op het eventuele risico dat verbonden is aan industriële koeltorens, luchtbehandelingsinstallaties in gebouwen ten aanzien van de groei en verspreiding van de legionellabacterie.

Luchtbehandeling

Bij processen in koeltorens of luchtbehandelingsinstallaties wordt water als koelmedium of bevochtiging toegepast. Onder voor de bacterie gunstige condities (bepaald door voeding, temperatuur, stroming), kan zich legionella ontwikkelen. Indien in de installatie aerosolvorming optreedt en er verspreiding van dit aerosol plaatsvindt, wordt daarmee ook de legionella verspreid. Luchtbehandelingsinstallaties in en op gebouwen kunnen zodoende een bron van legionellabesmetting vormen. Voor diverse groepen kan daardoor een kans op besmetting ontstaan: werknemers, patiënten, bezoekers en gebruikers van gebouwen.

Groei van legionella in industriële koeltorens of andere open installaties kan een bron van besmetting voor omwonenden betekenen. Wereldwijd zijn in de afgelopen jaren tientallen incidenten gemeld van uitbraak van legionellose, waarbij als de bron een koeltoren of luchtbehandelingsinstallatie is aangewezen. Deze voorzieningen moeten dus worden beschouwd als een bewezen klassieke bron van legionellabesmetting. Gelet op het feit dat zowel de zorg voor deze installaties als de bescherming van genoemde risicogroepen tot verschillende wettelijke domeinen behoren is gekozen voor een gezamenlijke aanpak van deze problematiek door de ministeries van SZW (werknemersbescherming), VROM (bouwbesluit) en VWS (volksgezondheid).

Onderzoek

In het licht van de preventie van legionellose in verband met luchtbehandeling is door VROM actie ondernomen om de werkingssfeer van de waterleidingwet uit te breiden (Tijdelijke regeling Legionella), en is door VWS nagegaan of aanpassing van de Warenwet noodzakelijk is, zodat ook aan mobiele luchtbehandelingsinstallaties (airco's) eisen kunnen worden gesteld. Over de vraag welke gebouwgebonden installaties of koeltorens een risico inhouden voor legionellosebesmetting, en op welke wijze dat risico kan worden beperkt bestond tot op heden te weinig inzicht om specifiek beleid hiervoor te ontwikkelen. In samenwerking met de ministeries van VWS en VROM is door KIWA en Krachtwerktuigen onderzoek gedaan naar de kwalitatieve risico's, de mogelijke maatregelen en de relevante regelgeving. Sanering van reeds besmette installaties is niet onderzocht. De belangrijkste conclusies van het onderzoek zijn:

- Van de koeltorensystemen geven de open koeltorens met vullichamen of interne warmtewisselaars de grootste kans op groei en verspreiding van Legionella.
- In de praktijk blijken daarvan met name koeltorens voor comfortkoeling de oorzaak van legionellose-uitbraken.
- Van de luchtbevochtigingssystemen hebben de sproei- en bevoeiingsbevochtigers de grootste kans op blootstelling.
- Bij legionellapreventie in bestaande systemen staan goed beheer en onderhoud voorop. Er zijn adequate beheersmaatregelen beschikbaar.
- Voor nieuwe systemen zijn ontwerpcriteria aan te geven.
- Qua regelgeving is het BREF document "koeling" van de Europese Unie een document om rekening mee te houden

Legionella en Arbowet

Alhoewel er (nog) geen specifieke voorschriften voor het verkleinen van de kans op een legionellabesmetting in de Arbowet zijn opgenomen, is er op dit moment wel voldoende grond (inhoudelijk en juridisch) om aandacht te schenken aan de problematiek.

In de Arbeidsomstandighedenwet zijn voorschriften opgenomen om de risico's van besmetting door biologische agentia (ziekteverwekkende micro-organismen, zoals bacteriën) zoveel mogelijk te verkleinen. Hieruit vloeit de verplichting voort om binnen een bedrijf aandacht te schenken aan mogelijk bronnen van legionellabesmetting en er alles aan te doen om verspreiding en besmetting te voorkomen..

Op grond van de Arbowet dient de (altijd verplichte!) risico-inventarisatie en -evaluatie (RI&E) aandacht schenken aan het risico van besmetting. In de RI&E moet worden vastgelegd:

- door welke installaties of werkzaamheden blootstelling aan legionellabacteriën kan optreden. Het gaat daarbij niet om 'huishoudelijk gebruik' van (leiding)water zoals wassen, douche of drinken;
- op welke wijze het gevaar op besmetting wordt verkleind of zelfs weggenomen.
- Bij de beoordeling van risico's en het nemen van maatregelen kan de Arbodienst een belangrijke rol spelen.
- Desgevraagd moet de ondernemingsraad of personeelsvertegenwoordiging op de hoogte worden gesteld van de uitkomst van de RI&E en de te nemen maatregelen;
- wanneer blootstelling aan legionellabacteriën kan optreden moeten werknemers daarover worden voorgelicht.
- Wanneer werknemers direct kunnen worden blootgesteld aan legionellabacteriën (zoals bij onderhouds- of schoonmaakwerkzaamheden) moeten zij onderricht en instructie krijgen over werkmethode en beschermingsmiddelen.

Op grond van de RI&E en de eigenschappen van de legionellabacterie kunnen effectieve maatregelen worden genomen om de kans op besmetting zo klein mogelijk te maken. Die maatregelen zijn het meest effectief wanneer ze zich richten op het verslechteren van groeiomstandigheden van de bacterie. Dat kan onder andere door:

- in de ontwerpfase van installaties rekening te houden met mogelijke besmetting;
- installaties volgens voorschriften te laten aanleggen;
- het ontstaan van 'dode einden' vermijden bij aanleg of verandering van een installatie;
- het systematisch schoonhouden van een installatie;
- het periodiek ontsmetten van watervoerende delen;
- het vermijden van stilstand in het water;
- het vermijden van watertemperaturen tussen de 25 en 55 graden Celsius.

Als algemene stelregel geldt dat het werken met water dat vers en koud is of voldoende tijd verwarmd is geweest tot boven 60 graden Celsius geen risico's oplevert. In het algemeen kunnen de elementen uit het beheersplan dat is opgesteld op grond van de Tijdelijke regeling Legionella ook voor watertoepassingen in de industriële omgeving goede dienst bewijzen.

Arbeidsinspectie

Toezicht op naleving van de wettelijke verplichtingen van de arbowet en bijbehorende besluiten en regelingen is in handen van de Arbeidsinspectie. Ten aanzien van de legionellarisico's is inmiddels specifiek inspectiebeleid geformuleerd. Ter voorbereiding van de inspecties die vanaf eind 2001 plaatsvinden is door de AI onderzoek gedaan naar het voorkomen van mogelijke risicovolle installaties. Daartoe is een enquête onder bedrijven uitgezet die was gericht op het in beeld brengen van de aanwezigheid van luchtbehandelingsinstallaties, grote koelinstallaties, gaswasinstallaties, warmtewisselaars en industriële open watersystemen. Daarnaast zijn vragen gesteld over controle, schoonmaak en onderhoud.

De belangrijkste conclusies van dit onderzoek zijn:

- Van de 5000 verstuurde enquêtes zijn 2774 bruikbare enquêteformulieren van respondenten terugontvangen. De resultaten zijn representatief voor de in het onderzoek betrokken sectoren van de bedrijven.
- Bij 14% van de bedrijven bleek één of meer van de genoemde installaties aanwezig. In totaal ging het daarbij om 546 installaties.
- De meeste installaties komen voor in de industrie (35% van de genoemde installaties); bij financiële instellingen en zakelijke dienstverlening komt bijna 19% voor en bij onderwijs, gezondheidszorg en overige dienstverlening 13%.
- Bij kleine bedrijven komen nauwelijks installaties voor; tussen grote en middelgrote bedrijven is er naar grootteklasse geen verschil.
- Eenderde van de bedrijven waar installaties voorkomen, heeft deze ook opgenomen als risicofactor in de risicoinventarisatie en -evaluatie (RI&E).
- Eenderde van deze bedrijven heeft voorlichting gegeven over de gevaren van legionella.
- 40% van de betrokken bedrijven controleert regelmatig op de aanwezigheid van legionella; 70-80% doet aan regelmatige schoonmaak en onderhoud.

En nu....?

De Arbowet biedt een kader om de risico's voor werknemers op een legionellabesmetting te inventariseren en door het treffen van adequate maatregelen te reduceren. De vraag is of de huidige regelgeving volstaat of dat het gewenst is om meer detaillering aan te brengen. In elk geval zijn er raakvlakken met de beleidsdomeinen van VROM en VWS. Op basis van het KIWA-onderzoek wordt bezien op welke wijze nader beleid moet worden vormgegeven. Vanuit het veld wordt aangedrongen op eenduidige voorschriften voor zowel het ontwerp als het beheer en sanering van luchtbehandelingsinstallaties en koeltorens. In een aantal grote bedrijven wordt reeds de in het Verenigd Koninkrijk door de Health and Safety Executive (HSE) uitgebrachte 'Approved Code of Practice and Guidance' gehanteerd. Deze benadering is, tezamen met gerichte inspecties in het Verenigd Koninkrijk adequaat gebleken ten aanzien van de preventie van legionellose. In Nederland lijkt voldoende draagvlak aanwezig om bijvoorbeeld beleidsregels te baseren op deze Code of Practice.

Ad Besems

Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid

ENDOTOXINEN

Wat zijn endotoxinen en wie is blootgesteld?

Endotoxinen zijn een onderdeel van de buitenste membraan van gramnegatieve bacteriën. Het belangrijkste component van endotoxinen, verantwoordelijk voor de toxische eigenschappen, is het lipopolysaccharide (LPS). Blootstelling aan endotoxinen vindt plaats in zeer uiteenlopende werksituaties, waarvan met name de agrarische en de daarmee geassocieerde industrieën van belang zijn zoals: varkenshouderijen, kippenfokkerijen, de aardappel- en graanverwerkende industrieën, slachterijen, afval- en composteerbedrijven etc. (zie tabel 1).

Ook zijn verhoogde endotoxinenconcentraties gemeten in industrieën zoals de glasvezel- en automobieliindustrie waar tijdens het proces vloeistoffen gerecirculeerd worden die na verloop van tijd hoge concentraties bacteriën en endotoxinen bevatten. De populatie die in Nederland beroepsmatig geëxposeerd wordt aan verhoogde endotoxinenconcentraties bedraagt naar schatting zo'n enkele honderdduizenden werknemers.

Gezondheidseffecten

De zogenaamde 'maandagmorgen malaise' ofwel 'organic dust toxic syndrome' is één van de bekendste voorbeelden van de effecten die een beroepsmatige inhalatoire endotoxinenblootstelling kan veroorzaken. In experimentele studies bij vrijwilligers die aan zowel zuivere endotoxinen als aan met katoenstof verontreinigd met endotoxinen werden blootgesteld, werden de volgende acute effecten beschreven: daling van de longfunctie (FVC, FEV1 en flow-volume variabelen), daling van de diffusiecapaciteit, toename van bronchiale hyperreactiviteit, luchtwegklachten zoals droge hoest en kortademigheid maar ook leukocytose, koortsreacties en andere griepachtige verschijnselen. In enkele goed gedocumenteerde arbeids-epidemiologische onderzoeken werden naast acute effecten zoals dosis afhankelijke afname van FVC, FEV1-niveau en flow-volume variabelen ook chronische luchtwegeffecten zoals bronchitis-klachten gepaard gaande met chronische luchtwegobstructie aangetoond (zie tabel 1). Atopici en personen met een al reeds bestaande luchtwegaandoening zoals CARA (astma en bronchitis) blijken sterker te reageren op endotoxinenblootstelling. Tevens is voor deze risicogroepen een lagere effectdrempel voor endotoxinenblootstelling aangetoond. Ook in gezonde niet allergische individuen zijn reproduceerbare verschillen in luchtwegeffecten gemeten na experimentele endotoxinen blootstelling. Dit suggereert dat mogelijk alleen gevoelige sub-populaties 'at risk' zijn voor endotoxinen.

Meetmethoden

De kinetische *Limulus* Amebocyte Lysate (LAL)-test wordt tegenwoordig als standaardtest gebruikt voor de detectie van endotoxinen. Deze test is zeer gevoelig (0.01 EU/ml - 50 EU/ml \approx 1 pg/ml - 5 ng/ml) met een detectielimiet voor endotoxinen-metingen in de lucht van ongeveer 0.05 EU/m³ (~5 pg/m³). Versturende componenten in stofextracten en verschillen in variabiliteit van het LAL reagens zijn enkele voorbeelden die de testresultaten kunnen beïnvloeden. Kennis en inzicht in deze problematiek is noodzakelijk voor een juiste interpretatie van de met deze test verkregen resultaten. De aan de LAL test

voorafgaande monsternamen-, extractie- en bewaarprocedures zijn nauwelijks onderzocht, maar enkele studies laten zien dat verschillen in extractiemethoden kunnen leiden tot substantiële verschillen in endotoxinenblootstellingsschattingen (van soms wel meer dan een factor 5). Resultaten van een internationaal ringonderzoek wezen uit dat significante verschillen bestaan tussen laboratoria in schattingen van absolute endotoxinniveaus maar dat de resultaten onderling doorgaans goed correleerden.

Grenswaarde

Door de Gezondheidsraad is een gezondheidskundig onderbouwde grenswaarde van 50 Endotoxin Units (EU)/m³ geadviseerd (~5 ng/m³), gebaseerd op een persoonlijk inhaleerbare stoffractie gemeten als een 8 uren tijd gewogen gemiddelde. In het rapport van de gezondheidsraad wordt een standaard analytische procedure geadviseerd om variaties in blootstellingsschattingen als gevolg van het gebruik van verschillende extractie en analyse protocollen te minimaliseren. Na een toetsing in de Sociaal Economische Raad op technische en economische haalbaarheid heeft de Staatssecretaris uiteindelijk een MAC-waarde vastgesteld van 200 EU/m³, met het streven deze op termijn te verlagen naar 50 EU/m³. Deze MAC-waarde van 200 EU/m³ zou in eerste instantie per juli 2001 worden ingevoerd. Na bezwaren van een aantal industrietakken (o.a. wegens het ontbreken van definitieve afspraken over de standaardisering van de meetmethode) is de invoering van de wettelijke grenswaarde echter uitgesteld tot één jaar na de vaststelling van het meetprotocol. Op grond daarvan is de verwachting dat de grenswaarde van 200 EU/m³ zal worden ingevoerd per januari 2003.

Discussie

Experimentele en epidemiologische studies laten een duidelijk verband zien tussen endotoxinenblootstelling en acute en chronische respiratoire effecten. In de experimentele blootstellingsstudies worden deze verbanden zowel met puur endotoxine als met endotoxinenbesmet-katoenstof aangetoond. In goed uitgevoerde epidemiologische studies worden voor een aantal typen industrieën dosis-respons relaties beschreven (varkenshouderijen, katoen-, mengvoeder-, glasvezel- en aardappelindustrie) die onderling sterk vergelijkbaar zijn en bovendien zeer vergelijkbaar zijn met experimentele blootstellingsstudies. Er is dus voldoende wetenschappelijke onderbouwing om te concluderen dat endotoxinenblootstelling op de werkplek tot respiratoire effecten kunnen leiden.

Een grenswaarde voor endotoxinenblootstelling is dus noodzakelijk. De vraag is of de door de gezondheidsraad aanbevolen waarde van 50 EU/m³ een realistische is. In het rapport van de gezondheidsraad is gekozen om de grenswaarde voor endotoxinenblootstelling te baseren op een experimentele blootstellingsstudie van Castellan die zeer waarschijnlijk de meest precieze schatting geeft van een No Effect Level voor endotoxinen. Het lijkt om bovenstaande redenen gerechtvaardigd dit NEL representatief te veronderstellen voor niet experimentele endotoxinenblootstellingen in de arbeidssituatie. Te meer daar een aantal wat grotere epidemiologische studies NEL's vaststellen die in de zelfde range liggen als de door Castellan beschreven NEL (ondanks de verschillen in gebruikte analytische procedures!). Data afkomstig van Nederlands onderzoek geven aan dat endotoxinenblootstellingen van boven de 53 EU/m³ (8 uren TGG) resulteren in acute luchtwegeffecten. In dit onderzoek werd endotoxine gemeten, gebruik makend van de door de Gezondheidsraad geadviseerde analytische procedures. Een grenswaarde van 50 EU/m³ zoals geadviseerd door de gezondheidsraad lijkt dus vanuit een gezondheidskundig standpunt realistisch. Wel zullen diverse industrietakken nog een hele kluit krijgen om aan deze grenswaarde en de 'voorlopige' MAC-waarde van 200 EU/m³ te kunnen voldoen.

Jeroen Douwes

Institute For Risk assessment Sciences (IRAS), Utrecht & Centre for Public Health Research, Massey University, Wellington, New Zealand

Remko Houba

Arbo Unie vestiging Roermond

Tabel 1: Gezondheidseffecten van arbeidsgerelateerde endotoxinen blootstelling

Populatie	N	Blootstelling*	Gezondheidseffect
Acute luchtwegeffecten			
Varkensboeren	40	180 ng/m ³	Afname in FEV ₁ en MEF ₂₅ gedurende de werkdag
Slachthuispersoneel	23	20-1,500 ng/m ³	Afname in FEV ₁ en FVC gedurende de werkdag Verhoogde prevalentie respiratoire symptomen
Mengvoederwerkers	119	29 ng/m ³	Afname in MMEF and MEF ₅₀ gedurende de werkdag
Werknemers in de glasvezelindustrie	130	0.4-759 ng/m ³	Afname in FEV ₁ , MEF ₂₅ , MMEF and MEF ₅₀ gedurende de werkweek
			Afname in PEF and FEV ₁ gedurende de werkdag Toename in PEF variabiliteit
Werknemers in de aardappelverwerkende industrie	61	21-56 EU/m ³	Verhoogde prevalentie respiratoire symptomen en koorts, gewrichtspijnen, and influenza-achtige symptomen
			Afname in FEV ₁ and MMEF gedurende de werkdag
Werknemers in de aardappelverwerkende industrie	97	534 EU/m ³	Afname in PEF gedurende de werkdag
			Verhoogde prevalentie respiratoire symptomen
Chronische luchtwegeffecten			
Katoenwerkers	443	2-550 ng/m ³	Afname in FEV ₁ Verhoogde prevalentie chronische bronchitis en byssinosis
Varkensboeren	183	130 ng/m ³	Afname in FEV ₁ and FVC Verhoogde prevalentie respiratoire symptomen
Katoenwerkers	253	9-126 ng/m ³	Afname in FEV ₁ en FVC Verhoogde prevalentie respiratoire symptomen

Mengvoederwerkers	315	25 ng/m ³	Afname in FEV ₁ , FVC, PEF, MEF ₇₅ , MEF ₅₀
Katoenwerkers	34	20-320 ng/m ³	Verhoogde bronchiale hyperreactiviteit
Varkensboeren	54	11,332 EU/m ³	Afname in FEV ₁ and FVC Verhoogde prevalentie hoest klachten en chronische bronchitis
Werknemers in de graanindustrie	410	2,859 EU/ m ³	Afname in FEV ₁ Verhoogde prevalentie respiratoire symptomen
Boeren (varkensboeren/anderen)	168/127	588/410 EU/m ³	Longitudinale afname in FEV ₁ and MMEF
Varkensboeren	171	105 ng/m ³	Longitudinale afname in FEV ₁
Graan en mengvoederwerkers	140	3.6-99.0 ng/m ³	Longitudinale afname in FEV ₁ and MMEF
Katoenwerkers	366	~ 3,200 EU/m ³	Longitudinale afname in FEV ₁ and FVC

- blootstelling is uitgedrukt als gemiddelde blootstelling (of range van gemiddelde blootstellingen als geen overal gemiddelde werd gegeven) in ng of endotoxine units (EU) per m³; 1 EU is ongeveer 0.1 ng (de precieze conversiefactor varieert afhankelijk van het gebruikte lot nummer van de LAL assay en endotoxine standaard)

N De grootte van de onderzoekspopulatie in het betreffende onderzoek

† Longitudinale studie (alle andere studies waren cross-sectionele studies)

§ 15 jaar follow-up van eerdere studie van Kennedy et al in katoenwerkers

$\beta(1\rightarrow3)$ -GLUCANEN

Wat zijn $\beta(1\rightarrow3)$ -glucanen en wie is blootgesteld?

$\beta(1\rightarrow3)$ -glucanen zijn celwandcomponenten van schimmels, sommige bacteriën en de meeste planten. Ze bestaan uit een groot aantal glucose monomeren die onderling via $\beta(1\rightarrow3)$ -links verbonden zijn. Blootstelling aan $\beta(1\rightarrow3)$ -glucanen vindt naar verwachting met name plaats in de agrarische en de daarmee geassocieerde industrieën en andere industrieën met sterk verhoogde schimmelblootstellingen. Betrouwbare blootstellingsdata zijn op dit moment echter nog nauwelijks voorhanden (zowel nationaal als internationaal). Enkele Nederlandse onderzoeken geven aan dat niveaus in de compostering en in varkenshouderijen verhoogd zijn. Buitenlands onderzoek lijkt dit te bevestigen maar de meetmethodes verschillen sterk tussen verschillende onderzoeken waardoor resultaten onderling moeilijk te vergelijken zijn (zie "meetmethoden"). Zweeds en Zwitsers onderzoek heeft verder aangetoond dat in gebouwen met schimmelproblemen hogere concentraties $\beta(1\rightarrow3)$ -glucanen worden gemeten (ongeveer 10 tot 100 keer hoger) dan in huizen en kantoorgebouwen zonder vocht-/schimmelproblemen. De populatie die in Nederland beroepsmatig geëxposeerd wordt aan verhoogde glucanenconcentraties is moeilijk in te schatten omdat maar weinig blootstellingsdata voorhanden zijn maar de verwachting is dat net als voor endotoxinen zo'n enkele honderdduizenden werknemers 'at risk' zijn.

Gezondheidseffecten

$\beta(1\rightarrow3)$ -glucanen zijn net als endotoxinen in staat ontstekingsreacties te induceren, en zijn recent in verband gebracht met luchtwegsymptomen bij de mens. Concentraties waarbij *in vitro* effecten zijn waargenomen zijn echter vele malen hoger dan voor endotoxinen (soms wel een factor 100-1000). Momenteel zijn slechts een beperkt aantal epidemiologische veldstudies uitgevoerd waarin de rol van glucanen is bestudeerd. Enkele kleine Zweedse studies suggereren een verband tussen luchtgedragen $\beta(1\rightarrow3)$ -glucanen blootstelling (gemeten in een kinderdagverblijf, een postkantoor, twee schoolgebouwen, een fabriek waar papier wordt geproduceerd en in de woonomgeving) en symptomen zoals hoesten, en keel- en oogirritaties. Tevens werd in één van deze studies (in de woonomgeving) een positieve associatie met atopie en verlaagde longfunctie aangetoond. Enkele experimentele blootstellingsstudies bij vrijwilligers in Zweden bevestigen dit beeld maar effecten die gemeten zijn waren relatief mild. In een Deense studie waarbij werknemers uit de compostindustrie werden blootgesteld aan glucanen via de neus werden bescheiden (in vergelijking met endotoxinenblootstelling) ontstekingsreacties waargenomen. Een wat grotere studie in Nederland onder 159 kinderen liet een positief verband zien tussen glucanen gemeten in huisstof en piekflow-variabiliteit (een maat voor de ernst van astma) in kinderen met luchtwegklachten. Data van dierexperimenten lijken er verder op te wijzen dat glucanen de effecten van endotoxinen op de luchtwegen (luchtwegontstekingen) versterken bij gecombineerde en langdurige blootstelling. Momenteel is echter de bewijsvoering voor een causale rol van $\beta(1\rightarrow3)$ -glucanen in de ontwikkeling van luchtwegsymptomen nog zwak.

Meetmethode

Momenteel zijn twee testen beschikbaar voor het meten van glucanen in arbeids- of milieumonsters, waarvan één commercieel verkrijgbaar. De commerciële test is gebaseerd op de *Limulus* Amebocyte Lysate (LAL) test zoals eerder beschreven voor het meten van endotoxinen. De andere test is een enzyme immuno assay (EIA) en is ontwikkeld in Nederland door IRAS, Utrecht Universiteit (voorheen Gezondheidsleer, Wageningen Universiteit). Ofschoon beide methoden reproduceerbare uitkomsten geven is niet duidelijk in hoeverre resultaten onderling vergelijkbaar zijn.

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat $\beta(1\rightarrow3)$ -glucanen luchwegeffecten kunnen induceren in mensen die beroepsmatig of anderszins zijn blootgesteld. Echter de bewijsvoering is momenteel nog zwak en meer studies zijn dus noodzakelijk. Meetmethoden om glucanen te meten in omgevingsmonsters zijn beschikbaar maar een verdere validering en onderlinge vergelijking is gewenst.

Jeroen Douwes

Institute For Risk assessment Sciences (IRAS), Utrecht & Centre for Public Health Research, Massey University, Wellington, New Zealand

RECENTE ONTWIKKELINGEN VOOR BIO-ALLERGENEN

Toepassing van nieuwe meetmethoden heeft het afgelopen decennium mogelijk gemaakt allergenen afkomstig van micro-organismen, planten of dieren in de lucht te meten. Dit heeft ertoe geleid dat voor een aantal van de belangrijkste allergenen (in termen van populatie at risk en potentie van het allergeen) blootstellings-respons relaties zijn beschreven. Dergelijke relaties zijn nu bekend voor schimmel α -amylase, tarwemeel, allergenen afkomstig van rattenurine. Schimmel α -amylase is een enzym dat veel in bakkerijen en bakkerijgrondstof bedrijven wordt gebruikt. Het enzym wordt meer en meer met moderne biotechnologische technieken geproduceerd en dat leidt ertoe dat commercieel beschikbare enzympreparaten steeds zuiverder worden en meer allergeen per gewichtseenheid bevatten. Schimmel α -amylase is een voorbeeld van een relatief simpel enkelvoudig allergeen. Blootgestelden die gesensibiliseerd raken en IgE antilichamen ontwikkelen, vertonen de sterkste reacties tegen bepaalde delen van het enzym zelf. Reacties tegen brokstukken van het allergeen, of verontreinigingen in de enzympreparaten blijken van ondergeschikt belang. De sensibilisatie treedt op bij zeer lage concentraties en de twee epidemiologische studies die blootstellings-respons relaties beschrijven geven aan dat het sensibilisatie risico sterk toeneemt vanaf een blootstelling van enkele ng/m³ schimmel α -amylase in de lucht. Ook blijkt de blootstellings-respons relatie, evenals die voor de andere allergenen, relatief stijf te verlopen. Omdat sensibilisatie bij zeer lage niveaus al optreedt, betekent dat controle van de blootstelling alleen maar mogelijk is door het allergeen zelf te meten, de detectiegrens van een simpele inhaleerbaar stofmeting is te hoog en ook blijkt uit onderzoek in verschillende industrieën dat de correlatie tussen de stofconcentratie en de schimmel α -amylase concentratie zeer laag is. Verschillende onderzoekslaboratoria in Nederland, BRD en Zweden hebben meetmethoden ontwikkeld op basis van immuno-assays. Recent onderzoek heeft uitgewezen dat de correlatie tussen de uitkomsten van deze verschillende assays zeer hoog is, maar dat systematische verschillen bestaan tussen de verschillende meetmethoden. Deze verschillen zijn niet eenvoudig te verklaren en het lijkt erop dat dit een specifiek probleem is bij het gebruik van immuno-assays. Dat betekent dat als men meetgegevens heeft verzameld en die met niveaus in de literatuur wil vergelijken, men er zeker van moet zijn dat de meetmethoden ook vergelijkbaar zijn. Is dit niet het geval dan kunnen verkeerde conclusies worden getrokken. Door deze meettechnische problemen is het niet te verwachten dat de meetmethoden op korte termijn worden gestandaardiseerd. Er zal eerst nog nader onderzoek nodig zijn voordat standaardisatie mogelijk is. Binnenkort zal een EU gefinancierd vierjarig project van start gaan dat zich richt op vergelijking van meetmethoden, gecoördineerd door het IRAS. Andere Europese groepen die de beschikking hebben over meetmethoden voor verschillende allergenen waaronder tarwe, soja, latex en schimmel α -amylase zijn betrokken bij dit project. Hopelijk legt dit onderzoek een basis voor toekomstige standaardisatie van de meetmethoden.

Een agens waarvoor bovengenoemde meetproblemen in veel geringe mate bestaan is tarwe. Hoewel de niveaus waarbij tarwe tot sensibilisatie kan leiden ook relatief laag zijn ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ range), en niet zondermeer met conventionele meetmethoden voor stof zijn te detecteren, is in geval van tarwe, het allergeen niveau redelijk te benaderen door het meten van het inhaleerbaarstof niveau. Hierdoor was het mogelijk om aan de hand van de blootstellings-respons relatie voor tarwe een voorstel voor een MAC-waarde af te leiden die is vastgesteld op basis van de stofconcentratie in de lucht. Zowel de Gezondheidsraad als de ACGIH hebben hiervoor recent voorstellen gedaan. Tarwemeel is wat dit betreft de uitzondering, en zal dat, zolang geen gestandaardiseerde meetmethoden bestaan, voorlopig wel blijven. Dat wil niet zeggen dat vermindering van het sensibilisatie risico voor verschillende allergenen niet mogelijk is. Voor verschillende allergenen bestaat wel inzicht in belangrijke determinanten van de blootstelling en op basis hiervan zijn maatregelen te nemen. Latex allergeen niveaus in ziekenhuizen bijvoorbeeld zijn goed te beïnvloeden door een verstandige keuze voor bepaalde soorten latex handschoenen. Poedervrije handschoenen leiden tot veel lagere allergeenniveaus in de lucht dan gepoederde handschoenen. Een keuze voor ongepoederde handschoenen ligt hiermee voor de hand. Ook is wel geprobeerd het allergeen gehalte van de handschoenen te meten aan de hand van het eiwitgehalte. Dit laatste is een weinig succesvolle benadering gebleken. Een handschoen bevat veel extraheerbare eiwitten en niet alle eiwitten zijn allergeen. Als gevolg hiervan is de correlatie tussen eiwit en allergeen gehalte relatief laag. Zonder gestandaardiseerde meetmethoden blijft het een kwestie van vallen en opstaan, maar er bestaan zeker mogelijkheden om zolang deze meetmethoden niet voorhanden zijn toch verstandige maatregelen te nemen.

Dick Heederik
Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Universiteit Utrecht