

THEMA: REPRODUCTIETOXISCHE STOFFEN

HOE WERKEN ZWANGEREN ZO GEZOND MOGELIJK MET GEVAARLIJKE STOFFEN?

Wet- en regelgeving rondom voor de voortplanting giftige stoffen

Ik ben zwanger, hoe nu? Ik werk met chemische stoffen. Kan ik, moet ik nu iets doen of kan ik gewoon blijven werken?

Voor de voortplanting giftige of reproductietoxische stoffen zijn stoffen die schade kunnen veroorzaken aan de vruchtbaarheid en de voortplanting. Contact met deze stoffen verhoogt de kans op onvruchtbaarheid of afwijkingen aan het nageslacht. Dergelijke effecten kunnen zich zowel voordoen bij mannen als bij vrouwen. De effecten op het nageslacht kunnen optreden door blootstelling van vrouwen maar ook van mannen aan voor de voortplanting giftige stoffen.

Hoe te herkennen?

Op het etiket van een stof of product wordt met waarschuwings- of risicozinnen (R-zinnen) op (mogelijk) schadelijke eigenschappen gewezen. Voor reproductietoxische stoffen zijn dit:

- R60 Kan de vruchtbaarheid schaden, zowel categorie 1 als 2 (categorie 1 = bewezen bij de mens en categorie 2 = bewezen door middel van dierproeven),
- R61 Kan het ongeboren kind schaden, categorie 1 en 2,
- R62 Mogelijk gevaar voor verminderde vruchtbaarheid, categorie 3 (categorie 3 = verdacht),
- R63 Mogelijk gevaar voor beschadiging van het ongeboren kind (categorie 3),
- R64 Kan schadelijk zijn via de borstvoeding

Het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid heeft deze stoffen op een lijst geplaatst: de SZW-lijst met voor de voortplanting giftige stoffen. Deze - niet-limitatieve lijst - bestaat momenteel uit ongeveer 120 stoffen die volgens door de EU vastgelegde criteria zijn geïdentificeerd door de EU óf de Gezondheidsraad als voor de voortplanting giftig (categorie 1, 2 dan wel 3 en/of schadelijk via de borstvoeding). De lijst wordt tweemaal per jaar bijgesteld en gepubliceerd in de Staatscourant.

Hierbij is verder van belang dat

- als een leverancier weet dat bepaalde stoffen schadelijk zijn voor de voortplanting, terwijl die stoffen nog niet op de lijst staan, is hij verplicht om dat op het etiket en in het veiligheidsinformatieblad te vermelden en
- van veel stoffen zijn de mogelijke schadelijke eigenschappen nog niet beoordeeld, dus als er geen waarschuwingszinnen op een etiket staan, wil dit niet altijd zeggen dat er geen gevaar is.

Registreren dus?!

Iedere werkgever is verplicht om - in het kader van de risico-inventarisatie & -evaluatie (RI&E) op grond van artikel 4.2 van het Arbeidsomstandighedenbesluit - van de in het bedrijf aanwezige gevaarlijke stoffen een beoordeling te maken van de aard, mate en duur van de blootstelling.

Hiervoor moet van *alle gevaarlijke stoffen* worden *vastgelegd*:

- aan welke gevaarlijke stoffen blootstelling kan plaatsvinden,
- wat de gevaren zijn van deze stoffen,
- in welke situaties blootstelling kan optreden,
- op welke wijze blootstelling kan plaatsvinden en
- wat het blootstellingsniveau is.

Hierbij wordt dan in ieder geval *betrokken*

- de informatie over veiligheid en gezondheid die door de leverancier van de stof wordt verstrekt;

- de toegepaste arbeidsprocédés en werkmethoden waarbij de gevaarlijke stoffen zijn betrokken, hieronder valt ook de hoeveelheid gevaarlijke stoffen waaraan werknemers kunnen of kunnen worden blootgesteld;
- de redelijkerwijs voorzienbare gebeurtenissen die kunnen leiden tot een aanzienlijke toename van de mate van blootstelling,
- de preventieve maatregelen die zijn getroffen;
- de resultaten van arbeidsgezondheidskundige onderzoeken (voor zover van toepassing).

Een verplichting tot *registratie* in het kader van de RI&E bestaat voor stoffen die met *enige regelmaat* (Arbobesluit, artikel 4a lid1) voorkomen of worden toegepast en betreft de getroffen maatregelen en de redelijkerwijs voorzienbare gebeurtenissen.

Voor reproductietoxische stoffen bestaat daarnaast een verplichting tot registratie van *aanvullende* gegevens (Arbobesluit, artikel 4.2a lid 2), namelijk

- de hoeveelheid van de stof die per jaar wordt geproduceerd, gebruikt dan wel opgeslagen,
- het aantal werknemers dat werkt op de arbeidsplaats waar de stof voorkomt,
- het soort werkzaamheid dat met de stof wordt uitgevoerd, en
- de wijze waarop mensen worden of kunnen worden blootgesteld aan de stof.

Het doel van deze verplichting is met name om werkgevers en werknemers bewust te maken van de gevaren bij het werken met deze stoffen ter bescherming van werknemers die zwanger zijn, een zwangerschapswens hebben of borstvoeding geven.

Bij mengsels (producten) waarin reproductietoxische stoffen voorkomen geldt de aanvullende registratieplicht ook wanneer de toxische stof meer dan 0,2% van het volume van gasvormige mengsels inneemt of 0,5% van het gewicht van vloeibare en vaste mengsels.

Grenswaarden

De hoeveelheid gevaarlijke stoffen in de lucht moet zo laag zijn dat de gezondheid van werknemers geen schade ondervindt. Onder gezondheid valt ook het kunnen verwekken en krijgen van gezond nageslacht. Voor de voortplanting giftige stoffen is een veilige grens aan te geven waaronder de effecten op de gezondheid niet optreden.

Grenswaarden geven een uiterste bovengrens aan van de blootstelling aan stoffen via de luchtwegen en *mogen* niet worden overschreden. Wettelijke grenswaarden zijn opgenomen in de Arboregeling, bestuurlijke grenswaarden in beleidsregels. Beide typen grenswaarden worden MAC (Maximale Aanvaarde Concentratie)-waarden genoemd. De MAC-waarden van stoffen zijn opgenomen in de Nationale MAC-lijst en deze lijst wordt jaarlijks herzien.

Voorlichting!

Op grond van artikel 4.10e van het Arbobesluit moeten alle werknemers worden voorgelicht over de risico's van het werk en over de maatregelen die er getroffen zijn om veilig en gezond te werken. Voorlichting over het werken met gevaarlijke stoffen is daar een onderdeel van; daarom hoort er ook aandacht geschonken te worden aan de risico's van het werken met stoffen die de voortplanting kunnen schaden. Die informatie is bestemd voor alle mannelijke en vrouwelijke werknemers die met dergelijke stoffen werken. Daarmee mag niet worden gewacht tot het moment dat werknemers kinderen proberen te krijgen of al zwanger zijn: de risico's doen zich immers al eerder voor. Werknemers hebben recht op inzage in de stoffenregisters en de risico-inventarisatie en -evaluatie.

Wat te doen?

Als uit de beoordeling in de RI&E blijkt dat maatregelen nodig zijn, dient men die te volgen volgens de zogeheten arbeidshygiënische strategie. Hierbij geldt dat een volgend niveau pas mag worden toegepast als het niveau erboven *redelijkerwijs* niet mogelijk is.

- Allereerst gaat men kijken of er zodanige organisatorische of technische maatregelen kunnen worden getroffen dat de blootstelling zoveel mogelijk bij de bron wordt voorkomen. Hierbij is vervanging door een ongevaarlijke of minder gevaarlijke stof, het eerste waar men aan moet denken. Een gesloten verwerking van de stof is een volgende optie evenals het zodanig aanpassen van de bron (de machine of het product) dat zo min mogelijk van de stof kan vrijkomen;
- Als die maatregelen onvoldoende mogelijk zijn, kan met doeltreffende afzuiging en ventilatie de blootstelling zo laag mogelijk worden gehouden;

- Als ook dat niet goed mogelijk is, zullen de stoffen en de mensen die ermee werken, van elkaar moeten worden gescheiden (door scheidingswanden, afstandsbediening, automatische systemen, enzovoorts);
- Pas als al deze maatregelen niet voldoende veiligheid bieden, mogen persoonlijke beschermingsmiddelen (maskers, handschoenen, speciale kleding, enzovoorts) worden gebruikt. Deze maatregel mag echter niet permanent gebruikt worden.

Welke aanvullende regels voor het werken tijdens de zwangerschap?

Voor het werken met gevaarlijke stoffen tijdens de zwangerschap gelden aanvullende regels zoals neergelegd in artikel 1.42 van het Arbobesluit. Op grond hiervan moet er gezorgd worden dat het werk geen gevaar oplevert voor de gezondheid van vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. Ook mag de zwangerschap of de borstvoeding niet nadelig worden beïnvloed door het werk. Wanneer het aanpassen van het werk een onredelijke eis blijkt te zijn, moet er gezorgd worden voor (tijdelijk) vervangend werk. In het uiterste geval moet de werknemer tijdelijk worden vrijgesteld van werk. Arbeidsomstandighedenbeleidsregel 1.42 legt uit wat er onder artikel 1.42 in ieder geval wordt verstaan onder het zorgen voor werk dat geen gevaar oplevert voor de gezondheid. Dit wordt uitgesplitst naar diverse factoren zoals trillen, geluid, klimaat. Voor het werken met stoffen houdt dit in dat vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven in elk geval niet verplicht worden tot werk waarbij ze in contact kunnen komen met stoffen die de gezondheid van henzelf en/of hun (ongeboren) kind kunnen schaden. Onder deze stoffen vallen in elk geval - naast de voor de voortplanting giftige stoffen - de stoffen die gezondheidsschade kunnen toebrengen via een genotoxisch werkingsmechanisme en die via de moeder het ongeboren kind of de zuigeling kunnen bereiken. Hieronder vallen alle mutagene en vrijwel alle kankerverwekkende stoffen (R46 Kan erfelijke genetische schade veroorzaken, R49 Kan kanker veroorzaken bij inademing en R45 Kan kanker veroorzaken). In het Arbobesluit zijn drie artikelen opgenomen waarin arbeidsverboden zijn geregeld voor zwangere werknemers en werknemers tijdens de lactatie. Deze verboden betreffen het werken met lood en loodwit (4.108) en enkele biologische agentia (4.109). Ook duikarbeid, caissonarbeid en overige arbeid onder overdruk (6.29) is verboden voor deze categorie werknemers. Naar aanleiding van onderzoeken in ziekenhuizen bleek dat door blootstelling aan inhalatie anesthetica ('narcosegassen') en cytostatica (kankerremmende geneesmiddelen) effecten op de voortplanting optraden. Vervolgonderzoek naar de zogenaamde stand van de techniek heeft geleid tot de vaststelling van twee beleidsregels: 4.9-5 met betrekking tot inhalatie anesthetica en 4.18-5 over maatregelen ter beheersing van de blootstelling aan cytostatica in ziekenhuizen. In de Arboconvenanten die afgesloten zijn zowel met de academische als de algemene ziekenhuizen zijn deze twee beleidsregels onderwerp in de afspraken. De Arbeidsinspectie is in 2002 - maar zal dit mogelijk ook vervolgen in 2003 - een inspectieproject gestart, speciaal gericht op deze beleidsregels.

Onderzoek

Het Ministerie van SZW laat onderzoek uitvoeren naar sectoren waar het vermoeden bestaat dat er gewerkt wordt met voor de voortplanting giftige stoffen en er een zodanig blootstelling is dat er ook daadwerkelijk effecten op kunnen treden. Zo zijn er diverse onderzoeken in ziekenhuizen geweest, vindt er nu onderzoek plaats naar de blootstelling aan cytostatica en inhalatie anesthetica buiten ziekenhuizen en naar bestrijdingsmiddelen in de agrarische sectoren. Doel van dit onderzoek is te komen tot meer toegepaste regelgeving – meestal met beleidsregels – voor een dergelijke sector. Op deze manier kan de Arbeidsinspectie gemakkelijker handhaven en weet een werkgever welke beheersmaatregelen hij moet treffen.

Informatie

De SZW-lijsten met voor de voortplanting giftige stoffen, kankerverwekkende stoffen en processen en mutagene stoffen worden tweemaal per jaar in de Staatscourant gepubliceerd (in juni en december). Een folder met deze lijsten is gratis te bestellen via de Infotelefoon van SZW, 0800-9051 (gratis). Ook zijn de lijsten te bekijken op de Internetpagina van het Nederlandse Focal Point: www.arbo.nl/topics/subject/bedrijfsgezondheidszorg/beroepsziekten1.stm onder giftige stoffen.

Arbo-Informatiebladen, verkrijgbaar bij de Sdu, 070 378 98 80

AI-6 Werken met kankerverwekkende stoffen en processen
AI-12 Zwangerschap en Arbeid
AI-31 Gezondheidsrisico's van gevaarlijke stoffen

Nationale MAC-lijst, eveneens verkrijgbaar bij de Sdu

Alle wet- en regelgeving waaronder ook de beleidsregels is te vinden op www.overheid.nl.

Op de Internetpagina van SZW (www.szw.nl) is informatie te lezen voor zowel werknemers als werkgevers over het onderwerp voor de voortplanting giftige stoffen (route: veilig werken - ziekmakers).

Annemie Bongers

*Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid,
directie arbeidsveiligheid en –gezondheid,
afdeling werk en belasting, Den Haag*

CLASSIFICATIE VAN STOFFEN TEN AANZIEN VAN HUN EFFECTEN OP DE REPRODUCTIE.

Nationale en Europese regelgeving voor het omgaan met chemicaliën op de werkplek betreft onder andere een systeem voor de classificatie van stoffen ten aanzien van hun effecten op de reproductie. Het gaat hier om effecten op de fertiliteit van mannen en vrouwen zowel als effecten op de ontwikkeling van de ongeboren vrucht. Bovendien worden ook de effecten als gevolg van blootstelling van zuigelingen via de moedermelk in de beoordeling betrokken.

In Nederland heeft het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid de Gezondheidsraad verzocht om wetenschappelijk onderbouwde voorstellen voor de classificatie te doen. Hiertoe heeft de raad een permanente commissie ingesteld, die stoffen op reproductie-effecten beoordeelt aan de hand van de Europese richtlijn. Deze richtlijn bevat regels voor de wijze van classificatie van de stoffen, waarbij onderscheid gemaakt wordt tussen

- stoffen waarvoor bewezen is dat ze reproductie-effecten hebben in mensen (categorie 1),
- stoffen die dienen te worden beschouwd alsof zij bij de mens reproductietoxiciteit veroorzaken, op grond van gegevens uit proefdierexperimenten (categorie 2),
- stoffen die op grond van diergegevens reden tot bezorgdheid geven voor reproductie toxiciteit bij de mens (categorie 3)

Voor stoffen waarvoor voldoende bewijs dat ze geen effect op de reproductie hebben in dierexperimenten geldt dat ze niet geclassificeerd worden.

Stoffen waarvoor geen voldoende gegevens aanwezig zijn kunnen niet geclassificeerd worden.

Voor het beoordelen van de stoffen baseert de commissie zich op gegevens die in de openbare literatuur te vinden zijn. Het verzamelen en samenvatten van die literatuur wordt in opdracht van het ministerie uitbesteed aan anderen, die op grond van die samenvattingen een eerste concept voor het rapport van de commissie opstellen. De commissie besluit dan tot een voorstel voor classificatie. Dit voorstel wordt dan openbaar gemaakt, zodat betrokkenen commentaar kunnen geven. Mede na discussie over dit commentaar wordt het eindrapport opgesteld, waarna de minister de classificatie vaststelt.

De Europese richtlijn geeft aan dat de classificatie gebaseerd dient te zijn op de intrinsieke eigenschap van de stoffen om een effect op de reproductie te hebben. Het moet dan wel gaan om effecten die een hoge mate van selectiviteit hebben voor het reproductiesysteem. Stoffen die bijvoorbeeld effecten op de ongeboren vrucht hebben in hoeveelheden die ook al beduidende schade aan het moederdier berokkenen worden dan niet als selectief reproductietoxisch beschouwd. Immers, de effecten op de vrucht kunnen dan wellicht toegeschreven worden aan de verminderde gezondheid van het moederdier. Als de effecten op de vrucht optreden in afwezigheid van schadelijke effecten op de moeder, dan worden de stoffen beschouwd als selectief vruchtbeschadigend. Echter, in het geval van bepaalde specifieke effecten bij de vrucht, die niet als het gevolg van effecten bij de moeder kunnen worden toegeschreven, kan een stof ook bij een zekere mate van toxiciteit bij de moeder, wel geclassificeerd worden.

Het feit dat het hier gaat om een classificatie op basis van de intrinsieke eigenschap van stoffen om effecten op de fertiliteit of op de ontwikkeling van de ongeboren vrucht te hebben, houdt in dat deze classificatie geen rekening houdt met niveau van blootstelling. Het kan dus zeer wel zijn dat een stof geclassificeerd wordt in categorie 1 (bewezen reproductie-effecten in mensen), maar dat de blootstelling op de werkplek beduidend lager is dan die waarbij effecten te verwachten zijn. Classificatie is dus een gevaar-aanduiding, geen risicobeoordeling van een werksituatie. Dit heeft onder andere in het geval van ethanol geleid tot veel discussie. De commissie heeft deze stof op basis van uitgebreide literatuurgegevens – het “foetal alcohol syndrome” – ingedeeld in categorie 1. Het is de vraag of er wel werksituaties zijn waarbij hoge blootstelling kan optreden. In dit geval is het advies van de commissie dan ook vergezeld gegaan van de aanbeveling om een volledige risico-analyse voor werksituaties op te stellen.

Een probleem waarvoor de commissie zich meermalen gesteld ziet, is dat voor veel stoffen die in mengsels voorkomen gegevens over reproductie-effecten beschikbaar zijn, maar dat er geen gegevens te vinden zijn over blootstelling aan de zuivere stof, zeker ten aanzien van blootstelling bij de mens. De Europese richtlijn geeft slechts de mogelijkheid om stoffen te classificeren. Omdat het veelal niet duidelijk is welke component van een mengsel het effect kan hebben is het dus niet mogelijk om hier een classificatie te adviseren.

In het geval van effecten als gevolg van blootstelling via de moedermelk geeft de Europese richtlijn aan dat wél rekening dient te worden gehouden met het niveau van blootstelling. De richtlijn schrijft namelijk voor dat stoffen die de lactatie zelf beïnvloeden of in dusdanige hoeveelheden in de moedermelk voorkomen dat ze een gezondheidsrisico voor de pasgeborene zijn, een speciaal label dienen te krijgen. Anders dan bij de effecten op de vruchtbaarheid en op de ontwikkeling van de vrucht, waarbij het gaat om een gevaar-aanduiding (“hazard identification”), gaat het bij effecten op de lactatie dus wel om een karakterisering van het risico, door rekening te houden met het blootstellingsniveau.

*Bas Blaauboer,
voorzitter Commissie Reproductietoxische stoffen van de Gezondheidsraad.
Werkadres: Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS),
Divisie Toxicologie, Utrecht.*

ARBEIDSHYGIËNISCHE ADVISERING VOOR BLOOTSTELLING AAN REPRODUCTIETOXISCHE STOFFEN OP HET WERK: CASUS ETHANOL – HAZARD OF RISK?

Zoals in een voorgaande bijdrage in deze nieuwsbrief is weergegeven, geeft de overheid twee maal per jaar een update uit van de ‘niet-limitatieve lijst van voor de voortplanting giftige stoffen’. Indien in een bedrijf gebruik wordt gemaakt van één van de stoffen op deze lijst, dan is men verplicht een aantal acties te ondernemen. Eén van die acties is het voeren van de aanvullende registraties voor deze stoffen zoals de arbowet die verlangt. Een tweede logische actie zou zijn dat er moet worden nagedacht over de risico’s die daadwerkelijk verbonden zijn bij het werken met deze stoffen. Hiervoor is een inschatting van de blootstelling van essentieel belang. Aan de hand van deze risicoschatting kan beleid worden geformuleerd. Dit kan zijn het nemen van meer algemene beheersmaatregelen volgens de arbeidshygiënische strategie. Ook kan de informatie nuttig zijn om een zwangerschapsbeleid op te zetten dan wel bij te stellen.

De ‘niet-limitatieve lijst van voor de voortplanting giftige stoffen’ biedt zelf onvoldoende informatie om dit beleid vorm te geven. Opname van een stof op deze lijst geeft slechts een potentieel risico weer (de ‘hazard’). De lijst kan daarom goed gebruikt worden als signaalfunctie. De lijst is echter niet geschikt om de risicovraag te beantwoorden (de ‘risk’). Om een adequate risicoschatting te maken is aanvullend werk nodig dat zeer goed door arbeidshygiënist kan worden uitgevoerd. Hieronder wordt een voorbeeld weergegeven van een risicoschatting en wel rondom de stof ethanol. Sinds juni 2002 staat ethanol op de ‘niet-limitatieve lijst van voor de voortplanting giftige stoffen’. Zoals bekend kent ethanol vele toepassingen en wordt in veel bedrijfstakken intensief gebruikt. Essentiële vraag is wat deze nieuwe status van ethanol nu daadwerkelijk voor consequenties heeft voor de bedrijven die deze stof in gebruik hebben. Is er nu daadwerkelijk sprake van een risico? Welke maatregelen moet men nemen? Lopen vrouwen nu een extra risico tijdens de zwangerschap en zijn

aanvullende maatregelen noodzakelijk? Allemaal vragen die kunnen afkomen op arbeidshygiënist. Hieronder hebben we geprobeerd een overzicht te geven van de laatste inzichten m.b.t. de risico's van ethanol. Vervolgens hebben we geprobeerd een antwoord te geven op bovenstaande praktische vragen.

Waarom is ethanol schadelijk voor de voortplanting?

Aanleiding tot het plaatsen van ethanol op de lijst van reproductie toxische stoffen zijn de conclusies c.q. bevindingen van de Gezondheidsraad (zie referentielijst). Eindconclusie van de Commissie Reproductietoxische stoffen is dat ethanol wordt geclassificeerd onder categorie 1 voor effecten op de fertiliteit (stoffen waarvan bekend is dat zij bij de mens de vruchtbaarheid schaden) en onder categorie 1 voor ontwikkelingsstoornissen (stoffen waarvan bekend is dat zij bij de mens ontwikkelingsstoornissen veroorzaken). Voor effecten tijdens lactatie wordt de stof aangemerkt als zijnde 'kan schadelijk zijn via de borstvoeding'.

Het oordeel van de Gezondheidsraad is gebaseerd op studies waarin ethanol in de vorm van alcoholische dranken wordt geconsumeerd. Het merendeel van de bestudeerde wetenschappelijke literatuur is namelijk gebaseerd op de nadelige effecten van alcohol bij overmatig alcoholgebruikers (chronisch alcoholisten). In de conclusie van het rapport worden de effecten van ethanol op de voortplanting, ontwikkeling en borstvoeding ook duidelijk gerelateerd aan orale inname van ethanol in de vorm van alcoholische dranken (het gebruik van alcohol als genotmiddel). Het rapport geeft geen inzage over andere blootstellingsroutes (inhalatoir en dermaal) die voor beroepssituaties veel relevanter zijn. Ook wordt in de rapportage geen dosis aangegeven waarboven ethanol (bij orale opname) de reproductie toxische effecten veroorzaakt. In de rapportage wordt daarom ook terecht aangegeven dat de classificatie enkel en alleen is gebaseerd op 'hazard evaluation'.

Hoe is de huidige MAC-waarde voor inhalatoire blootstelling aan ethanol onderbouwd?

In 1995 is ethanol op het werkprogramma voor herziening van bestuurlijke grenswaarden en op het werkprogramma 'Classificatie voor voortplanting giftige eigenschappen' geplaatst. In navolging van buitenlandse verlaging van de MAC-waarde van ethanol (Zweden), is in 1996 de bestuurlijke MAC-waarde verlaagd van 1000 ppm naar 500 ppm (8-uurs tijdgewogen gemiddelde). Een gezondheidskundige onderbouwing voor deze verlaging bleek moeilijk te achterhalen (d.w.z. niet gelukt voor de deadline van deze nieuwsbrief). In hetzelfde jaar is ook in Noorwegen de MAC-waarde voor ethanol verlaagd naar 500 ppm. In Duitsland, Denemarken, Frankrijk en Oostenrijk is in datzelfde jaar de grenswaarde echter (hernieuwd) vastgesteld op 1000 ppm. Het is vooralsnog niet duidelijk wat de gezondheidskundige onderbouwing is geweest van de verlaging van de grenswaarde in een aantal landen, noch is duidelijk op grond van welke overwegingen de grenswaarde in andere landen hoger is vastgesteld. Wel konden we beschikken over de onderbouwing van de TLV voor ethanol van de ACGIH. De TLV voor ethanol is al sinds 1946 (na herhaalde onderzoeken) vastgesteld op 1000 ppm. In deze twee pagina's tellende onderbouwing wordt duidelijk dat de grenswaarde is vastgesteld op basis van irriterende eigenschappen van ethanol voor de ogen en de bovenste luchtwegen. Daarnaast worden ook een aantal specifieke klachten als hoofdpijn en vermoeidheid meegewogen. Reproductietoxische effecten van ethanol worden niet genoemd en zijn schijnbaar niet meegewogen in het vaststellen van de grenswaarde. De Nederlandse MAC-waarde voor ethanol is jarenlang gebaseerd geweest op deze TLV en de daarbij behorende (zeer summiere) onderbouwing. Wel gaat de Gezondheidsraad zich binnen afzienbare tijd opnieuw buigen over de gezondheidskundige advieswaarde voor ethanol, op verzoek van het Ministerie van SZW.

Is ethanol ook carcinogeen?

Gezien de onderbouwing van de Gezondheidsraad omtrent de reproductietoxiciteit van ethanol rijst natuurlijk de vraag of ethanol ook carcinogeen is. Dat dit wetenschappelijk reeds bewezen is moge vrijwel vaststaan, omdat men op het gebied van de carcinogenese veroorzaakt door excessief alcoholgebruik (o.a. strottenhoofd- en mond- en keelkanker) al ver op weg is de co-factoren voor de ontstaanswijze van de diverse soorten kanker veroorzaakt door ethanol in kaart te brengen. Hierbij wordt met name gedacht aan genetische polymorfismen, maar het zou voor dit artikel te ver voeren om hier verder op in te gaan. Net als bij de reproductietoxiciteit is de carcinogeniteit van ethanol gebaseerd op de orale opnameroute, een opnameroute die voor beroepsmatige blootstelling niet relevant is. In tegenstelling tot de lijst van reproductie-toxische stoffen is ethanol niet opgenomen op de lijst van kankerverwekkende stoffen van het Ministerie van SZW.

Is ethanol nu daadwerkelijk schadelijk bij beroepsmatige omgang met deze stof?

Zoals al vermeld is de classificatie uitsluitend gebaseerd op 'hazard evaluation'. Dit is slechts een onderdeel van het totale risico-evaluatie-proces. Andere belangrijke onderdelen zijn het vaststellen van de dosis-effect-relatie en de schatting van de hoogte van de blootstelling. Indien men zich richt op de reproductie-toxische effecten dan is er nog niets bekend over de dosis-effect-relatie. Het enige wat bekend is, is dat bij excessieve alcoholconsumptie deze effecten relevant kunnen zijn. Bij 'normale' alcoholconsumpties zijn deze effecten niet relevant. In welke orde van grootte zit de beroepsmatige blootstelling aan ethanol nu feitelijk en zou deze theoretisch gezien in de blootstellingsrange kunnen zitten waar reproductie-toxische effecten zich zouden kunnen openbaren? Om deze vraag te beantwoorden hebben we een grove dosisberekening uitgevoerd voor een drietal opnameroutes (zie kader). De uitkomst is vrij verhelderend:

- Orale opname: dosis ethanol bij het nuttigen van 1 pilsje is circa *8 gram*
- Inhalatoire opname: dosis ethanol bij blootstelling aan de MAC-waarde onder worst-case aannames is circa *5 gram*
- Dermale opname: dosis ethanol bij huidcontact ontsmettingsmiddelen in de gezondheidszorg onder worst-case aannames is circa *7 gram*

Dit betekent feitelijk dat de dosis ethanol die men via beroepsmatige blootstelling kan oplopen altijd lager is dan de dosis ethanol die men oploopt bij het drinken van slechts één alcoholische consumptie. We hadden al vastgesteld dat bij de matige consumptie van alcohol de reproductie-toxische effecten van ethanol niet relevant zijn. Op grond van deze rekensessie zouden wij bovendien willen vaststellen dat reproductie-toxische effecten ook niet relevant kunnen zijn bij de beroepsmatige omgang met ethanol.

Epiloog: Wat zou de arbeidshygiënist kunnen adviseren en wat is de meerwaarde van de lijst van reproductie-toxische stoffen bij het tot stand komen van dit advies?

Laten we even teruggaan naar de vragen die we ons in het begin van het artikel hebben we gesteld. Is er nu daadwerkelijk sprake van een risico op reproductietoxische effecten bij beroepsmatige blootstelling aan ethanol? Het zal duidelijk zijn dat dit volgens ons absoluut niet het geval is, in ieder geval niet bij blootstelling onder de MAC-waarde. Lopen vrouwen nu een extra risico tijdens de zwangerschap en zijn aanvullende maatregelen noodzakelijk? Ook hier staan we op het standpunt dat als de blootstelling maar onder de MAC-waarde blijft, er geen aanvullende risico's zijn en dus geen maatregelen hoeven te worden ondernomen.

De vraag rijst dan natuurlijk waarom er dan een aanvullende registratie moet plaatsvinden voor ethanol in verband met de reproductietoxiciteit van deze stof. Wij zien het nut van deze registratie voor het specifieke geval van ethanol niet in. De opname van ethanol op de lijst van reproductietoxische stoffen is vanuit wetenschappelijk oogpunt waarschijnlijk juist. Vanuit beleidsmatig oogpunt kunnen er vraagtekens bij worden gezet, omdat de reproductietoxische risico's van ethanol voor beroepsbevolkingen niet relevant lijken te zijn. Op dit moment is de lijst van reproductietoxische stoffen voornamelijk opgesteld vanuit het oogpunt van 'hazards'. Een lijst van reproductietoxische stoffen opgesteld vanuit het oogpunt van 'risks' zou vanuit praktisch oogpunt een veel grotere meerwaarde hebben, zowel voor het bedrijfsleven, als voor adviseurs. We beseffen ons we ons hierbij enigszins generaliserend opstellen. Wellicht geldt voor veel andere stoffen op de lijst dat er bij beroepsmatige blootstelling wel degelijk risico's aanwezig zijn. Dit voorbeeld laat echter zien dat het niet per definitie geldt voor alle stoffen en dat veel additionele informatie moet worden ingewonnen en doorgerekend voordat de risicovraag kan worden beantwoord.

Commentaar?

Eventuele reacties naar aanleiding van dit artikel worden op prijs gesteld. Indien er voldoende reacties binnen komen willen we deze graag bundelen en in samenvattende vorm opnemen in de eerstvolgende NVvA-nieuwsbrief. Uw kunt uw reacties mailen naar Remko Houba (r.houba@zo.arboune.nl).

Referenties:

- SER, Subcommissie MAC-waarden. Openbare brief aan Staatssecretaris van SZW. MAC/771 11-119, september 1995.

- Gezondheidsraad, Commissie Reproductietoxische stoffen. Ethanol: Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. 2000/01OSH.
- ACGIH. Ethanol: TLV recommendation. 2001
- SZW. Niet-limitatieve lijst van voor de voortplanting giftige stoffen. Staatscourant juni 2002;102:26.
- La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E. Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncol* 1997;33:302-12.
- IARC. Alcohol drinking, IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans Lyon: 1988;44:153-246.
- Blot WJ. Alcohol and cancer. *Cancer Res* 1992;52:2119s-2123s.
- Yamamoto K, Ueno Y, Mizoi Y, Tatsuno Y. Genetic polymorphism of alcohol and aldehyde dehydrogenase and the effects on alcohol metabolism. *Jpn J Alcohol & Drug Dependence* 1993;28:13-25.

Informatie te plaatsen in een kader bij het artikel:

Hieronder is geprobeerd een zeer grove dosisberekening uit te voeren voor opname van ethanol via een drietal opnameroutes. Voor de opnameroutes die voor de arbeidssituatie relevant kunnen zijn (inhalatoir en dermaal) is bewust gekozen voor worst-case scenario's.

Orale opname:

Stel iemand nuttigt één alcoholische consumptie, bijvoorbeeld 1 glas bier van 0,2 liter. Het alcoholpercentage van bier is circa 5 volumeprocent. De hoeveelheid ethanol in het glas bier is dus ongeveer 10 ml. Aangezien het soortelijk gewicht van ethanol bij benadering 800 gram/liter is, betekent dit een totale dosis van 8000 mg ethanol.

Inhalatoire opname:

De MAC-waarde voor blootstelling via de ademhalingswegen is voor ethanol 500 ppm of 1000 mg/m³ (MAC-TGG 8-uur). Stel een werknemer is gedurende een volle werkdag blootgesteld aan deze concentratie, waarbij de werknemer een redelijke inspanning levert (bijvoorbeeld de hele dag lopend werk). Bij dosisberekeningen worden als defaultwaarden aangehouden 10 m³ inademingslucht over de 8-urige werkdag met 0,5 retentie (dus 50% wordt uitgeademd). De maximale dosis ethanol is voor deze werknemer komt op grond van deze aannames op 5000 mg.

Dermale opname:

Stel iemand werkt in de gezondheidszorg en komt gedurende de werkdag via de huid in contact met ethanol. Het middel dat wordt gebruikt voor ontsmettingsdoeleinden bevat meestal 70% ethanol. Stel dat iemand bij dit werk gedurende de dag 50 ml op de huid krijgt. Dit betekent dus ongeveer 35 ml ethanol. Wederom gebruik makend van het soortelijk gewicht van ethanol van ongeveer 800 gram/liter, betekent dit een maximaal potentiële opname van 28.000 mg ethanol. Het is bekend dat de absorptie en permeatie van ethanol door de huid minimaal is, maar laten we als worst-case scenario even aannemen dat 25% van dit ethanol uiteindelijk in de bloedbaan terecht komt. Dat zou de maximale dosis ethanol voor deze werknemer opleveren van 7000 mg.

*Remko Houba & Vivianne Raedts,
Arbo Unie Zuidoost-Nederland*

CLASSIFICATIE VAN REPRODUCTIETOXISCHE STOFFEN: EEN ZINNIGE KLUS OF RITUELE VRUCHTBAARHEIDSDANS?

Het classificeren van een stof tot een reproductietoxische stof heeft wel de aandacht van AH, maar lijdt niet tot concrete wijzigingen in het toxische stoffen beleid. De AH registreert de verandering en doet daar in voorkomende gevallen wat mee, maar houdt ook rekening met de blootstelling.

Vorig jaar bestond de commissie Reproductietoxische stoffen van de WGD (GR) 5 jaar. Om dit te vieren, onder de aandacht te brengen, te illustreren, te onderstrepen (invalshoek afhankelijk van de positie van de lezer ten opzichte van het werkveld van de commissie) werd mij gevraagd of ik een indruk kon geven van de impact van het werk op het werk van AH. Nu pretendeer ik niet de meest actuele kennis over de gewone AH-praktijk te hebben (wat is dat eigenlijk: de AH-praktijk), maar ik meen wel een redelijke toegang tot een netwerk te hebben om daar achter te komen. Enigszins naïef zette ik een kleine enquête uit op de discussielijst van de NVvA (zie kader 1) om een betere indruk te krijgen. Het resultaat was zoals u wel verwacht mager. Mager in termen van respons (slechts 5 reacties) en mager in termen van impact.

Het werk van de commissie bleek of niet bekend of slechts ten dele van invloed op het werk. De AH houdt graag een eigen en open visie op het risico dat werknemers lopen door eventuele blootstelling aan stoffen. Naast het oordeel over de toxicologische eigenschappen van de stof wordt ook de blootstelling meegewogen. Zeker nadat de commissie uitspraken had gedaan over boorzuur (en later bij ethanol helemaal) merkte ik bij mezelf ook een grote weerstand tegen dit werk. Ik heb in die periode zelfs een keer op de IAVM-discussielijst een wanhopige uiting van onmacht geslaakt: "Op die manier kun je keukenzout ook wel een reproductietoxische stof noemen, immers hoge bloeddruk is

ook een risicofactor voor vroegtijdige onderbreking van de zwangerschap". Dit kwam me op een terechte verbetering te staan omdat over hoge bloeddruk net allerlei klinische trials liepen om uit te maken of hier sprake was van een risicofactor of een symptoom.

En dat brengt direct het probleem met reproductietoxische stoffen zichtbaar voren. Jaren geleden hoorde ik een discussie tussen twee vrouwelijke arbeidshygiënisten, die elkaar bevestigden in de opvatting dat roken nu ook slecht was voor het nageslacht via mannen, omdat nu aangetoond was dat rokers meer DNA-schade hadden in hun spermatozoön dan niet-rokers. Zij waren blij dat dit was aangetoond omdat zij de indruk hadden ("het gevoel") dat bescherming van het nageslacht voornamelijk een zaak van vrouwen leek te zijn. Een stelling die ik later door het onderzoek van Anne Stijkel bevestigd hoorde worden. Reproductietoxische stoffen komen in de praktijk toch meestal pas in beeld als vrouwen zwanger zijn of in het beste geval zwanger willen worden. Meestal wordt in dezelfde adem ook nog genoemd mannen met een kinderwens, maar hoe dat laatste in de praktijk van de AH handen en voeten krijgt is mij niet duidelijk.

In de praktijk van het gemiddelde bedrijf of instelling zie ik ook een gedifferentieerde aanpak. Stoffen die in het gewone maatschappelijk verkeer in hoge mate worden geconsumeerd (alcohol, verf op basis van organische oplosmiddelen, mondwater met boorzuur) blijken niet alle dezelfde aandacht te krijgen. In het ene geval zorgt een motie in de Tweede Kamer voor een aardverschuiving in de bouwwereld. In het andere geval lukt het geen AH om de juist ingevoerde handalcohol in ziekenhuizen (om verspreiding van infectieziekten tegen te gaan) terug te dringen. Sterker nog men lapt de uitgebreide plicht tot registratie van plaatsen waar het wordt gebruikt, een inschatting van de blootstelling (en daardoor het risico) en de blootgestelde populatie aan de laars. Blijkbaar zijn andere mechanismen belangrijker dan de toxicologische ratio achter het overheidsbeleid.

Wat leert ons nu de kleine enquête (zie kader 2) meer dan dat deze niet representatief is, dat er sprake is van een belangrijke onderrapportage en dat te weinig leden van de NVvA geabonneerd zijn op de discussielijst en wellicht zelfs niet kritisch mee discussiëren over dergelijke relevante onderwerpen? Door de lage respons durf ik geen diepgaande conclusies te trekken. De resultaten van de enquête geven waarschijnlijk geen goed gedifferentieerd beeld van de Nederlandse praktijk. Maar let wel, de respondenten geven allemaal aan dat ze met het onderwerp bezig zijn al is het ieder op hun eigen niveau (4 van de respondenten zijn AH op een bedrijf/instelling. 1 respondent werkt bij een externe arbodienst).

1. Ik heb het idee dat het werk van de commissie weinig bijdraagt aan de bescherming van zwangeren en zogenden tegen reproductie-toxische stoffen. Uit de antwoorden haal ik ook dat mensen met een zwangerschapswens al helemaal niet "in the picture" zijn.
2. Door iedere respondent wordt onderschreven dat een louter toxicologische classificatie feitelijk onvoldoende is voor en beleid. Je hebt, hoe moeilijk dat soms ook is, inzicht nodig in de blootstelling. Teveel wordt gewerkt vanuit hazard-control en niet vanuit risk-management. Wel doet een werkwijze zoals het voorzorgsprincipe voorsteld, gestimuleerd vanuit externe arbodiensten, vermoeden dat hazard-control bij met name MKB-bedrijven een veel goedkopere optie is dan we wel eens denken.
3. Terecht in mijn ogen vraagt een respondent aandacht voor het grote verschil in blootstelling tussen de werksituatie en de thuissituatie voor ethanol. Ik wil zelfs verder gaan. Het stringente overheidsbeleid ten aanzien van werksituaties met bijvoorbeeld kankerverwekkende stoffen staat in schril contrast met het volksgezondheidsbeleid voor privé-situaties bijvoorbeeld roken. Wellicht dat daar ook de sleutel ligt voor het antwoord dat zowel werknemers als werkgevers het lastig vinden om met classificatie van stoffen om te gaan.

Peter van Balen

Kader 1.

Vorig jaar bestond de commissie reproductie-toxische stoffen van de WGD/Gezondheidsraad 5 jaar. In die periode hebben zij een significant aantal stoffen beoordeeld op reproductie-toxiciteit. Op basis van die beoordeling hebben zij ook een aantal stoffen geclassificeerd als (meer of minder) reproductie-toxisch.

Op het moment dat een stof schadelijk is voor de voorplanting (in wat voor vorm of blootstellingsniveau dan ook) treden een aantal administratieve verplichtingen in werking en zijn bedrijven en instellingen verplicht om een actief beleid daarin te voeren, met name het registreren van deze stoffen, het uitvoeren van een verdiepende RIE en het terugdringen en/of voorkomen van de blootstelling bij zwangeren/zogenden of degene met een zwangerschapswens (vrouwen én mannen).

In mijn ervaring is de aanpak in gezondheidszorginstellingen daarin niet consequent, en ik vermoed dat dit in bedrijven ook vergelijkbaar is.

Voorbeeld 1: Boorzuur; wordt gebruikt als/in desinfectans, o.a. bij tandartsen. Classificatie is gebeurd op effecten waargenomen in konijn. De toxicologische dosis zo hoog dat mensen acuut zouden overlijden. Volgens mij wordt hier niet extra aandacht aan geschonken.

Voorbeeld 2: Ethanol; wordt gebruikt als desinfectans, o.a. in handalcohol. Heeft tevens een MAC-waarde en komt natuurlijk breed in allerlei alcoholische dranken voor. Beleid in ziekenhuizen is verder doorvoeren van desinfectie met handalcohol en de registratieverplichtingen worden niet nageleefd. Voor zwangeren etc worden geen aanvullende maatregelen getroffen.

Voorbeeld 3: Cytostatica; worden gebruikt in de behandeling van kankerpatiënten. De meeste ziekenhuizen hebben of zijn inmiddels bezig met het invoeren van een beleid voor het veilig werken met deze geneesmiddelen. Voor zwangeren en zogenden zijn aanvullende maatregelen getroffen of afgesproken.

Om een beeld te krijgen hoe de arbeidshygiënische praktijk er uitziet ten aanzien van reproductietoxische stoffen, heb ik via de NVvA-discussielijst in november vorig jaar een mini-enquête gehouden, met de volgende vragen:

1. Zijn in uw arbeidshygiënische praktijk reproductietoxische stoffen een belangrijker onderdeel van de werkzaamheden geworden? Of was het dat al?
2. Zo ja, heeft het werk van de commissie beoordeling reproductie-toxische stoffen daaraan bijgedragen?
3. Welke maatregelen worden in de praktijk het vaakst getroffen nadat een stof als (mogelijk) reproductie-toxisch wordt geclassificeerd? Wordt er rekening gehouden met de gradatie/nuanceringen die aan de classificatie hangen?

KADER 2

Vraag 1

Zijn in uw arbeidshygiënische praktijk reproductietoxische stoffen een belangrijker onderdeel van de werkzaamheden geworden? Of was het dat al?

respondent	antwoord
1	Ja, bij de RIE krijgen ze extra aandacht. Bij de registratie van de arbeidshistorie wordt het werken met deze stoffen vastgelegd
2	Ja, wel belangrijker geworden. Ik adviseer werkgevers om bij het inkoopbeleid deze stoffen zoveel mogelijk te vermijden (net als carcinogene en mutagene stoffen)
3	Niet door de werkzaamheden van de commissie zijn reproductietoxische stoffen een belangrijker deel geworden van mijn werk. Wel door het besluit van onze RvB om (eindelijk) de registratie van gevaarlijke stoffen uit te voeren. Ook de aanvullende registratie carcinogenen en reprotox stoffen valt hieronder. De werkgroep die hiermee aan de slag is gegaan, heeft geprobeerd om ook de blootstellingsbeoordeling van carcinogenen en reprotox stoffen in dit project op te nemen, maar dat is niet gelukt. Puur registratie is in dit project het doel. Blootstellingsbeoordeling moet via de RI&E-procedures uitgevoerd worden. Ook hebben de SZW-onderzoekers naar cytostatica en narcosegassen invloed gehad op mijn aandacht voor reprotoxstoffen in onze organisatie.

respondent	antwoord
4	Was het al, vanwege cytostatica.
5	Was al zo, maar met het groeien van de lijst wordt het wel belangrijker.

Vraag 2

Zo ja, heeft het werk van de commissie beoordeling reproductie-toxische stoffen daaraan bijgedragen?

respondent	antwoord
1	Ja, maar alleen in die gevallen waar nog geen EG R6# classificering aanwezig is. Een project met lithium is om deze reden afgeblazen.
2	
3	Nee, zie boven. In alle eerlijkheid moet ik zeggen dat ik ook niet zo'n idee / overzicht heb van de werkzaamheden van deze commissie. En initiatieven tot acties (in de organisatie) komen veelal toch voort vanuit de interne arbodienst. Zou ik meer van op de hoogte zijn van de werkzaamheden van de commissie, dan zou dit wellicht ook meer invloed hebben op mijn werk.
4	Ja, in beperkte mate.
5	Was al zo, maar met het groeien van de lijst wordt het wel belangrijker.

Vraag 3

Welke maatregelen worden in de praktijk het vaakst getroffen nadat een stof als (mogelijk) reproductie-toxisch wordt geclassificeerd? Wordt er rekening gehouden met de gradatie/nuanceringen die aan de classificatie hangen?

respondent	antwoord
1	Vervanging, minimaliseren van opgeslagen hoeveelheden. De ethanol-classificering wordt genegeerd.
2	Volgen van de AH-strategie, bij voorkeur niet meer inkopen. Werkgevers houden geen rekening met de subclassificatie. Die vindt men te lastig, en hanteert dan liever het voorzorgsprincipe (ingefluisterd door de AH). Trouwens ook sensibiliserende stoffen voor de luchtwegen probeer ik via die manier te laten weren. Uitgangspunt is de COSHH-indeling: de 2 hoogste klasse stoffen bij voorkeur niet inkopen.
3	M.b.t. cytostatica en narcosegassen is / wordt nu gekeken naar zowel technische maatregelen, organisatorische maatregelen, kennis en gedrag en beleid zwangeren, lacterende medewerkers. De praktische haalbaarheid staat steeds voorop, tezamen met het te verwachten beschermende effect (80 - 20 % regel). De beleidsregels voor deze stoffen worden niet zonder meer overgenomen en klakkeloos opgevolgd. N.a.v. een blootstellingsonderzoek naar organische oplosmiddelen, waaronder xyleen, in een pathologielaboratorium gaan wij mogelijk op basis van de ministeriële uitspraak over de verdachte reprotox effecten van xyleen, een advies geven m.b.t. het niet laten uitvoeren van deze werkzaamheden door zwangeren en lacterende medewerkers.
4	Vervanging, plaatselijke afzuiging en pbm. Er wordt rekening gehouden met nuanceringen, vandaar geen bijzondere acties ten aanzien van boorzuur op het lab of het gebruik van handentalcohol op verpleegafdelingen.
5	In principe wordt het AH-regie toegepast, maar dit is vaak een dooddoener. De blootstelling aan reprotox stoffen is vaak kleiner dan 10% van de MAC, dus stellen wij dat er in principe bij een zwangerschapswens geen probleem is. Bij zwangerschap/lactatie zijn deze regels scherper. (PvB: Respondent heeft intern beleid en registratieformulier bij de reactie gevoegd).

Opmerkingen:

respondent	antwoord
1	
2	Nuancering: De classificatie is een hazard-classificatie. Het voorbeeld van ethanol was een misser vanuit risk-beoordeling, maar conform de procedure correct. Dus ook bij inkoopbleid toch nodig om een risk-assessment uit te voeren, om te voorkomen dat stoffen niet mogen worden ingekocht die geen risico opleveren. Hoe kan het beter? Na publicatie van een rapport door de Gezondheidsraad een werkterreinanalyse laten uitvoeren (de toekomstige NVvA-database kan hiervoor input leveren). Dus ook een blootstellingsbeoordeling laten uitvoeren.
3	
4	
5	Er wordt geen rekening gehouden met gradatie/nuancering. Echter, wij hebben ethanol niet op onze reprotox lijst geplaatst. Ik ga echt niet bijhouden wie allemaal werken met ethanol, terwijl prive een veelvoud wordt ingenomen t.o.v. de ademhalingsroute op het bedrijf.

BLOOTSTELLING AAN CYTOSTATICA: ONTWIKKELINGEN EN HUIDIG ONDERZOEK

Wat zijn cytostatica?

Cytostatica zijn stoffen die in ziekenhuizen worden gebruikt voor de behandeling van kanker, de zogenaamde chemotherapie. Cytostatica zijn in staat om in te grijpen op de celontwikkeling van kankercellen en om sneldelend celweefsel te doden. Een groot nadeel van sommige cytostatica is dat het werkingsmechanisme niet erg specifiek is, waardoor alle sneldelende cellen worden aangetast. Zodoende kunnen sommige cytostatica kankerverwekkende eigenschappen en reproductietoxische effecten hebben. Er bestaat een grote verscheidenheid aan cytostatica, die van elkaar verschillen in frequentie van gebruik en allemaal hun eigen toxische eigenschappen hebben.

Gezondheidseffecten

Het onderzoek naar blootstelling aan cytostatica in Nederland heeft in eerste instantie vooral een toxicologische invulling gekregen (Sessink, 1996), waarbij de nadruk lag op biomonitoring van cytostatica in urine van ziekenhuisapothekers(assistenten). Aangezien cytostatica teruggevonden werden in de urine, werd duidelijk dat ziekenhuispersoneel blootgesteld werd aan cytostatica tijdens hun werkzaamheden. Naar aanleiding van die bevindingen is in 1995 door het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid een grootschalig epidemiologisch onderzoek geïnitieerd naar reproductietoxische effecten bij ziekenhuispersoneel. Dit onderzoek van Peelen et al. (1999) richtte zich uitsluitend op oncologieverpleegkundigen, aangezien voor de overige beroepsgroepen de populatie blootgesteld in de reproductieve leeftijd te klein was voor een gedegen epidemiologisch onderzoek. Het onderzoek toonde reproductietoxische effecten aan als gevolg van blootstelling aan cytostatica. Zo werd een licht verhoogd risico gesuggereerd op spontane abortus en op een laag geboortegewicht van het kind, die beide geassocieerd waren met blootstelling aan cytostatica. Vooral bij verpleegkundigen die werkzaam waren op poliklinieken en/of betrokken waren bij het bereiden van cytostatica en bij schoonmaakwerkzaamheden werd een verhoogd risico op een laag geboortegewicht van het kind gevonden. Voor oncologieverpleegkundigen die cytostatica bereiden bleek eveneens een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij het nageslacht te bestaan.

Naast deze reproductietoxische effecten hebben een aantal van de gebruikte cytostatica kankerverwekkende eigenschappen. Sinds de jaren tachtig zijn door het IARC (International Agency for Research on Cancer) steeds meer cytostatica geclassificeerd als bewezen carcinogeen.

Onderzoek naar blootstelling aan cytostatica

Tegelijk met de onderzoeken naar de effecten van cytostatica op de gezondheid van ziekenhuispersoneel werd begonnen met het in kaart brengen van de blootstelling aan cytostatica in Nederlandse ziekenhuizen om inzicht te krijgen in de route(s) van blootstelling (Peelen et al., 1999; Sessink, 1996)). In eerste instantie richtte men zich voornamelijk op de bereiding van cytostatica in de ziekenhuisapotheek en de toediening van cytostatica op polikliniek en verpleegafdeling (Sessink, 1996). Men ging er toen vanuit dat de blootstelling voornamelijk via de lucht in de vorm van aerosolen plaatsvond. De deeltjes zouden kunnen vrijkomen tijdens de bereiding en toediening en via de luchtwegen kunnen worden ingeademd. Vervolgens zijn een aantal onderzoeken uitgevoerd naar de blootstelling aan cytostatica bij het gebruik van verschillende infuussystemen, vervoer van po's en urinalen en het voorkomen van aerosolen op de verpleegafdeling (Kromhout et al., 2000). Hieruit bleek de blootstelling aan cytostatica bijna niet via de lucht in de vorm van aerosolen plaats te vinden, maar voornamelijk via de huid.

Door de resultaten uit bovenstaande onderzoeken werden aanpassingen gedaan binnen de ziekenhuizen om de blootstelling aan cytostatica te reduceren. In een groot aantal ziekenhuizen verplaatste de cytostatica-bereiding zich van de afdeling (polikliniek en verpleegafdeling) naar de ziekenhuisapotheek, waar de bereiding in een LAF-kast werd uitgevoerd. De toediening van cytostatica op de polikliniek en verpleegafdeling werd met betere infuussystemen onder meer gecontroleerde omstandigheden uitgevoerd.

Om dit alles op een gestructureerder manier in kaart te brengen werd wederom een onderzoek geïnitieerd door het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid naar blootstelling aan cytostatica in ziekenhuizen en de stand der techniek op het gebied van beheersmaatregelen. Dit onderzoek van Hilhorst et al. (2001) toonde aan dat in de urine van verpleegkundigen op de polikliniek in 2000 minder vaak cytostatica aangetroffen werd dan in 1997 (Peelen et al., 1999), terwijl op de verpleegafdelingen de blootstelling aan cytostatica gelijk gebleven was tussen 1997 en 2000 (het onderzoek was met name gericht op één specifiek cytostaticum, namelijk cyclofosfamide). Dit vormde de basis voor de hypothese dat niet de toediening van cytostatica, maar de verzorgende taken bij de patiënt de voornaamste bron van blootstelling zou kunnen zijn. Naast de biomonitoring bij verpleegkundigen zijn ook omgevingsmetingen uitgevoerd op de verpleegafdeling en polikliniek, waaruit bleek dat met name de directe omgeving van de patiënt (die behandeld was met cytostatica) besmet was met cytostatica. Zo werden bijvoorbeeld in het beddengoed, op de huid van de patiënt en het sanitair van de patiëntenkamer significante hoeveelheden cytostatica teruggevonden. Hieruit bleek dat de toediening van cytostatica weliswaar met betere systemen plaatsvindt, maar dat de uitscheiding van de cytostatica door de patiënt (urine, zweet, etc.) nog steeds voor een bron van besmetting op de afdeling zorgt, die niet gemakkelijk te controleren is.

Op basis van deze bevindingen zijn door het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid beleidsregels opgesteld voor het werken met cytostatica binnen ziekenhuizen. De arbeidsinspectie is in juli van dit jaar begonnen met de controle op het naleven van deze nieuwe richtlijnen.

Recent onderzoek

Aangezien het nog onduidelijk is welke taken in relatie tot de patiënt (en in welke mate) bijdragen aan de cytostatica-blootstelling, voert het Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) van de Universiteit Utrecht momenteel een onderzoek uit in vier Nederlandse ziekenhuizen. In dit onderzoek wordt bij verschillende taken binnen het ziekenhuis de dermale blootstelling aan cytostatica gekwantificeerd, waarbij eveneens gekeken wordt naar de verdeling van de blootstelling over het lichaam en de effectiviteit van het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen.

De resultaten uit onderzoeken naar blootstelling aan cytostatica in Nederlandse ziekenhuizen hebben verder onderzoek naar blootstelling aan cytostatica in andere beroepsgroepen geïnduceerd. Zo wordt momenteel bij het Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) van de Universiteit Utrecht in opdracht van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid een inventariserend onderzoek uitgevoerd naar blootstelling aan cytostatica buiten het ziekenhuis, waaruit blijkt dat ook andere beroepsgroepen aan cytostatica worden blootgesteld (dierenartsen(assistenten), werknemers in de thuiszorg, en wasserijpersoneel, etc.), vaak onder minder gecontroleerde omstandigheden dan binnen het ziekenhuis.

Referenties

- Hilhorst, S.K.M., Miedema, E.P., Tijssen, S.C.H.A., Kromhout, H. (2001) Blootstelling aan cytostatica in ziekenhuizen: Stand der techniek op het gebied van beheersmaatregelen. Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Den Haag.
- Kromhout, H., Hoek, F., Uitterhoeve, R., Huijbers, R., Overmars, R. F., Anzion, R. Vermeulen, R. (2000). Postulating a dermal pathway for exposure to anti-neoplastic drugs among hospital workers: Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys. *Ann.Occup.Hyg.* 44 (7), p.551-560.
- Peelen, S., Roeleveld, N., Heederik, D., Kromhout, H., and Kort, W. de (1999). Reprotoxische effecten bij ziekenhuispersoneel. Den Haag, Elsevier bedrijfsinformatie.
- Sessink, P. J. M. (1996). Monitoring occupational exposure to anti-neoplastic agents. Proefschrift, Katholieke Universiteit Nijmegen.

*Wouter Fransman
Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS),
Universiteit Utrecht*

ENDOCRIEN VERSTORENDE STOFFEN EN MANNELIJKE VOORTPLANTINGSFUNCTIES

Achtergrond

Een aantal jaren geleden kreeg het boek *Our Stolen Future* (Colborn et al, 1996) ruime aandacht van zowel het algemene publiek als van overheden en wetenschappers, vanwege de boodschap dat specifieke chemicaliën in het milieu de voortplanting en ontwikkeling van mens en dier zouden kunnen verstoren.

Endocrine disrupters zijn natuurlijke of chemische verbindingen die ingrijpen op het functioneren van het endocriene systeem, wat al of niet met een gestoorde gezondheid gepaard kan gaan. Verschillende werkingsmechanismen zijn hierbij denkbaar, zoals activering of blokkade van hormoonreceptoren, inactivering van hormonen, of een veranderde synthese of eliminatie van endocriene factoren.

Effecten op dieren

Met name aan het dierenrijk zijn duidelijke voorbeelden ontleend van de relatie tussen blootstelling aan endocrine disrupters en verstoring van voortplanting, groei en ontwikkeling. Blootstelling aan organochloorverbindingen (DDE, PCBs) leidde bij zeehonden in de Baltische zee tot gestoorde endocrinologie en reproductie, bij roofvogels blootgesteld aan DDT werd de eischaal breekbaarder en werd een gestoorde gonadale ontwikkeling geconstateerd. Een bekend voorbeeld is de dramatische afname van het aantal alligators in Lake Apopka (Florida, VS) na vervuiling met pesticiden. In deze dieren werd een dosis-afhankelijke relatie gevonden tussen de endocrien actieve pesticiden enerzijds en gestoorde serumconcentraties van hormonen (testosteron, schildklierhormoon) en afwijkingen aan geslachtsorganen (ovarium, testis en penis afwijkingen) anderzijds. Ook in amfibieën, vissen en weekdieren zijn aan het endocriene systeem geassocieerde gezondheidseffecten beschreven. Het best gedocumenteerde voorbeeld van endocrine disruption is het effect van tributyltin (TBT) op slakken en andere weekdieren. TBT wordt aan verf voor scheepsrompen toegevoegd om aangroei van organismen te voorkomen (antifouling), en lekt vervolgens naar het aquatisch milieu waar het een persistent reservoir in het sediment vormt. In meer dan 100 soorten weekdieren zijn afwijkingen aan de geslachtsorganen gezien, en bleek de grootte van de populatie aangedaan na TBT blootstelling.

Effecten op de mens

Bij de mens zijn in dezelfde periode toenemende trends gerapporteerd in afwijkingen aan de mannelijke voortplantingsfuncties. Sharpe en Skakkebaek stelden in 1992 in *The Lancet* dat de mogelijke afname van de zaadkwaliteit en de toename van testiskanker, cryptorchisme (niet-ingedaalde zaadballen) en hypospadie (een afwijkende uitmonding van de plasbuis) in de afgelopen

30-50 jaar gerelateerd zou kunnen zijn aan blootstelling aan exogene stoffen die de hormonale homeostase verstoren. De toename in de afwijkingen leek samen te vallen met een gelijktijdig toegenomen milieubelasting met endocrine disrupters. Deze hypothese is biologisch plausibel, aangezien de genoemde afwijkingen hun oorsprong lijken te vinden in een gemeenschappelijk aangrijpingspunt gedurende de periode van foetale ontwikkeling. De hypothese wordt bovendien gesteund door de observatie van soortgelijke afwijkingen bij mannen die tijdens de foetale periode waren blootgesteld aan het synthetisch oestrogeen DES (diethyl stilbestrol) dat in de 50-er tot 70-er jaren werd voorgeschreven aan hun zwangere moeder ter voorkoming van een miskraam.

Aandachtspunten voor onderzoek

Terwijl er in het dierenrijk duidelijke aanwijzingen zijn voor een causale relatie tussen blootstelling aan environmental endocrine disrupters, zijn de bewijzen voor deze relatie in de mens weinig overtuigend. Om duidelijke uitspraken over deze relatie te kunnen doen is onderzoek naar de volgende aspecten van belang: 1] is er daadwerkelijk een toename van reproductieve stoornissen, 2] in hoeverre zijn (beroepsmatige) blootstelling aan deze stoffen werkelijk endocrine disrupters, en 3] hoe hoog is de (beroepsmatige) blootstelling aan deze stoffen. Er is veel discussie over de validiteit van de bewijsvoering rond de toename in reproductieve stoornissen bij de mens (punt 1). De vermeende toename in hypospadie komt later aan bod (zie Studies in Rotterdam). Over de endocriene werking van chemische verbindingen (punt 2) is relatief weinig bekend. Methoden om stoffen op endocrine disruption te onderzoeken zijn nog in ontwikkeling, wat betekent dat over het huidige scala aan chemische verbindingen weinig gestandaardiseerde gegevens over endocrine disruption beschikbaar zijn, evenals over de mogelijk additieve of antagonistische effecten van gemengde blootstelling.

Van verschillende (groepen) chemicaliën, zoals organochloor pesticiden, PCBs, phenolverbindingen, phtalaat esters en bisphenol A, is een zwakke oestrogene werking bekend op basis van in vitro en in vivo testsystemen. Deze en andere verbindingen zijn te vinden op de 'Priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption', die de EU heeft laten samenstellen als eerste aanzet tot beheersing van de problematiek van endocrine disruption, door middel van verder onderzoek en/of regelgeving. De belangrijkste kritieken op de totstandkoming van deze lijst betreffen de selectiecriteria (productievolume en persistentie), waarbij de kans op blootstelling en dosisrespons gegevens buiten beschouwing werden gelaten. Het zal duidelijk zijn dat een goede risicoschatting wordt bemoeilijkt door het ontbreken van kennis over zowel de toxiciteit als de daadwerkelijke blootstelling aan vermeende endocrine disrupters.

Wat betreft het schatten van de werkelijke blootstelling (punt 3) staan onderzoekers voor een moeilijke taak. Waar de gezondheidseffecten bij dieren relatief eenvoudig waren te koppelen aan blootstelling aan één of enkele stoffen in een hoge dosering, voornamelijk herleidbaar tot het aquatisch milieu, is de blootstelling bij de mens vele malen complexer. Deze complexiteit is het gevolg van de veelvoud aan stoffen in lage dosering, en de diverse bronnen (voeding, beroep, woon- en leefomgeving) en routes (dermaal, inhalatoir, indigestie) waaruit de blootstelling is opgebouwd. Dit pleit voor een integrale benadering bij het schatten van de blootstelling aan endocrine disrupters in relatie tot gezondheid. Bovendien geldt voor aangeboren afwijkingen dat de blootstelling in de relevante periode van de foetale ontwikkeling dient te worden bepaald, waarbij zowel informatie van de zwangere moeder als de vader benodigd kan zijn.

Voor arbeidshygiënisten is het dus van belang om beroepsmatige blootstelling te onderscheiden van andere bronnen, zoals met name voeding en consumentgoederen (o.a. verpakkingsmaterialen). Fyto-oestrogenen zijn een natuurlijk bestanddeel van planten en plantproducten (onder andere sojaproducten), en kunnen daarmee een aanzienlijke bron van blootstelling vormen. De kernvraag voor arbeidshygiënisten is of endocrine disrupters bij de huidige niveaus van beroepsmatige blootstelling leiden tot gezondheidseffecten bij vrouwen, mannen en hun nageslacht. Voor de meeste chemische stoffen bestaan al blootstellingsnormen, en onderzoek zal moeten aantonen of de specifieke werking via een endocrien mechanisme reden is tot bijstelling van deze normen. Tot op heden is er nog geen bewijs dat associaties tussen blootstelling aan chemische verbindingen en gezondheidsschade het causale gevolg zijn van een toxische effect via een endocriene pathofysiologie. Op verschillende fronten, in binnen- en buitenland, wordt onderzoek naar deze associatie uitgevoerd.

Studies in Rotterdam

De afdelingen Andrologie en Maatschappelijke Gezondheidszorg van het Erasmus MC leiden 2 studies waarin risicofactoren voor gestoorde mannelijke voortplantingsfuncties worden onderzocht, met nadruk op de rol van endocrine disrupters. De studies hebben betrekking op de zaadkwaliteit van volwassen mannen, en op de aangeboren afwijkingen cryptorchisme en hypospadie bij pasgeborenen. Bij volwassen mannen worden als uitkomsten spermakwaliteit en hormonen van de hypofyse-gonade-as onderzocht. Via interviews wordt informatie verzameld over determinanten als leefstijl, medische voorgeschiedenis en uiteraard blootstelling aan endocrine disruption via voeding en beroep. Voordat uit deze studie conclusies kunnen worden getrokken is nog circa 2 jaar dataverzameling vereist.

In de studie bij pasgeborenen worden jongetjes met cryptorchisme of hypospadie opgespoord door consultatiebureau-artsen in de regio Rotterdam die de geslachtsorganen nakijken bij het eerste bezoek aan het consultatiebureau. Meer dan 95% van alle pasgeborenen worden op het consultatiebureau gezien, waardoor een goede inschatting van de incidentie van de afwijkingen kan worden gemaakt. Vervolgens worden via vragenlijsten (beide ouders) en bloedafname bij moeder en kind de blootstelling aan endocrine disrupters en andere determinanten geschat, bij deelnemende cases en controles. De eerste resultaten tonen aan dat de incidentie van hypospadie (0,7%) 3x hoger is dan werd verwacht op basis van het registratiesysteem voor aangeboren afwijkingen, zowel in Nederlands als daarbuiten. Dit betekent niet zozeer dat er een toename is van hypospadie, maar dat registratiesystemen met onderrapportage te kampen hebben. De waargenomen toename van hypospadie op basis van soortgelijke registraties zou dus ook het gevolg kunnen zijn van trends in diagnostiek en rapportage. De incidentie van cryptorchisme (1,1%) is vergelijkbaar met eerdere internationale studies. Op dit moment worden de risicofactoren geanalyseerd, waaronder beroepsmatige blootstelling. Dit onderzoek richt zich alleen op blootstelling in hoofdgroepen (bestrijdingsmiddelen, oplosmiddelen etc.).

*Frank Pierik en Lex Burdorf,
afdelingen Maatschappelijke Gezondheidszorg (FP, AB)
en Andrologie (FP) van het Erasmus MC*

ONDERZOEK NAAR EFFECTEN VAN REPRODUCTIE-TOXISCHE STOFFEN OP DE WERKVLOER IN NEDERLAND

De eerste onderzoeken

In 1984 startte de afdeling Epidemiologie van het toenmalige Instituut voor Sociale Geneeskunde aan de Katholieke Universiteit Nijmegen met het onderzoeksprogramma EVA: Epidemiologie van Voortplanting en Arbeidsmilieu. In die tijd was er nog erg weinig bekend over de mogelijk schadelijke effecten van factoren in de werkomgeving op de reproductie. Alleen in de USA en in een aantal Scandinavische landen werd hier en daar humaan epidemiologisch onderzoek gedaan, maar in Nederland was dit nog een onontgonnen terrein. Naast enkele kleinere studies, betroffen de eerste grote onderzoeken hier voornamelijk effecten op het centraal zenuwstelsel van het ongeboren kind (Roeleveld, 1990). Daarin werd onder andere gevonden dat vrouwen die tijdens de zwangerschap werkten als cassière, kapster, onderwijzeres of verpleegkundige een grotere kans hadden om een geestelijk gehandicapt kind te krijgen dan andere werkende en niet-werkende vrouwen (Roeleveld, 1991). Ook bleken vrouwen die werkten in de agrarische sector of als schoonmaakster vaker een kind met spina bifida (een open ruggetje) te krijgen (Blatter, 1996). Het beroep van de vader had geen invloed op het functioneren van de hersenen van het kind, maar met name lassers bleken wel een verhoogde kans te hebben op een kind met spina bifida (Blatter, 1996 en 1997). Hoewel dit onderzoek wel de nodige aandacht kreeg in de media en in diverse vaktijdschriften, leidde het niet direct tot praktische maatregelen op de werkvloer. Enerzijds was het daarvoor misschien te exploratief, anderzijds kon de link met blootstelling in concrete situaties niet altijd gelegd worden. Vervolgonderzoek bleek dus noodzakelijk.

Vervolgonderzoek bij kapsters

Op grond van bovenstaand en ander epidemiologisch onderzoek (Blatter, 1993; John, 1994) was het duidelijk dat kapsters gezien moesten worden als risicogroep voor reproductiestoornissen, zeker gezien het relatief grote aantal vrouwen in deze beroepsgroep. Daarom werd een groot cohortonderzoek opgezet, waarin 9.000 kapsters vergeleken werden met 9.000 kledingverkoopsters, die op veel punten vergelijkbaar zijn met kapsters (leeftijd, opleidingsniveau, fysieke belasting), behalve ten aanzien van de chemische blootstelling. Aan al deze vrouwen werd een schriftelijke vragenlijst gestuurd met vragen over hun eventuele zwangerschappen en complicaties daarbij. Bij de kapsters stuurde 72% de vragenlijst ingevuld terug, bij de kledingverkoopsters 66%. Met behulp van telefonisch interviews werd bij een deel van deze vrouwen ook nog gedetailleerde informatie verzameld over hun blootstelling. In 28 kapsalons werd bovendien gedurende 2 seizoenen in samenwerking met de Landbouwniversiteit Wageningen een blootstellingsonderzoek uitgevoerd (Muiswinkel, 1997). Uit het onderzoek bleek dat vrouwen die werkzaam waren als kapsters in de periode 1985-1988 meer moeite hadden om zwanger te worden en meer miskramen kregen dan kledingverkoopsters (Kersemaekers, 1997a). Bovendien bleken hun kinderen zich iets langzamer te ontwikkelen en meer problemen te hebben op school (Kersemaekers, 1997b). Deze effecten waren het meest uitgesproken voor kapsters die relatief vaak bezig waren met verven, blonderen, permanenten en/of watergolven en veel haarlak gebruikten. Voor kapsters die werkten in de latere periode 1991-1993 waren deze risico's grotendeels verdwenen, waarschijnlijk door een verbod op het gebruik van dichloormethaan en trichloorethaan in haarlak en/of door een frequenter gebruik van handschoenen in de kapsalon (Kersemaekers, 1998). Een preventief effect van ventilatie kon niet worden aangetoond, maar het gebruik van geforceerde ventilatie of luchtreiniging is te prefereren boven het gebruik van airconditioning, dat zelfs in een aantal situaties de risico's lijkt te verhogen.

Onderzoek bij ziekenhuispersoneel

In buitenlandse studies zijn reproductiestoornissen bij ziekenhuispersoneel in de afgelopen decennia veelvuldig onderwerp van onderzoek geweest. In Nederland zijn tot nu toe twee grote epidemiologische studies gedaan, een naar de effecten van fysieke belasting bij niet-medisch personeel en een naar de gevolgen van het werken met cytostatica en/of anaesthesiegassen bij medisch personeel. In het eerste onderzoek participeerden 260 vrouwen uit 39 ziekenhuizen, die werkzaam waren als schoonmaakster, keukenhulp of administratief medewerkster. Deze vrouwen werden gevolgd vanaf het moment dat ze zwanger wilden worden totaan de eventuele geboorte van een kind. De belangrijkste conclusies van dit onderzoek waren, dat vrouwen die vermoeiend werk deden, vooral 's morgens vroeg en/of in de avonduren, minder gemakkelijk zwanger werden, terwijl vrouwen die veelvuldig in een gebogen houding werkten een hoger risico liepen op het krijgen van een spontane abortus (Florack, 1993 en 1994). In het tweede onderzoek, uitgevoerd in opdracht van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, waren 83 van de 121 Nederlandse ziekenhuizen betrokken. Uit hun personeelsbestanden werden 5546 vrouwen in de reproductieve leeftijd (22-37 jaar) geselecteerd, die werkzaam waren als OK-medewerkster (blootstelling aan anaesthesiegassen) of oncologie verpleegkundige (blootstelling aan cytostatica) of als verpleegkundige op de afdelingen orthopedie, verloskunde of heelkunde (referentiegroep). Gegevens werden verzameld via een schriftelijke vragenlijst en middels biologische, persoonlijke en omgevingsmonitoring in 7 Nederlandse ziekenhuizen. De resultaten ten aanzien van blootstelling aan cytostatica worden elders in deze Nieuwsbrief beschreven (zie artikel Fransman). Voor de OK-medewerksters werd gemeten dat de lachgasconcentratie tijdens 5% van alle operaties hoger was dan de 8-uurs TGG MAC-waarde. Hoge piekblootstellingen van lachgas kwamen met name voor bij inleidingen van operaties en bij kortdurende operaties. Tijdens sludersessies (knippen van keelamandelen) werden regelmatig hoge concentraties sevofluraan gemeten. Uit het epidemiologisch onderzoek bleek dat juist ook de OK-medewerksters die tijdens de zwangerschap aanwezig waren bij inleidingen en sluderoperaties een verhoogd risico liepen op spontane abortus of een vroeggeboorte. Overigens kunnen hierbij, naast blootstelling aan anaesthesiegassen, ook andere arbeidsomstandigheden in OK's (bv. veel staan en het gebruik van steriliserende en/of desinfecterende middelen) een rol spelen. Bovendien werden er bij OK-medewerksters iets minder jongetjes geboren dan normaal (47% t.o.v. 51%) en lijken er bij kinderen van OK-medewerksters bijna twee keer zoveel aangeboren afwijkingen voor te komen dan bij kinderen in de referentiegroep (Peelen, 1999). Op basis van dit onderzoek wordt er opnieuw nagedacht over aanscherping van de regels voor het werken met cytostatica en anaesthesiegassen en over betere controle op de naleving van deze regels.

Onderzoek naar vruchtbaarheid bij de man

In de loop der jaren is de aandacht binnen het reproductie epidemiologisch onderzoek verschoven van de zwangerschap en het ongebooren kind naar conceptie en vruchtbaarheid, met name bij de man. In een Europees onderzoek, uitgevoerd in 7 landen (België, Denemarken, Finland, Frankrijk, Groot-Brittannië, Italië en Nederland), werden mannen in de vruchtbare leeftijd betrokken, die werkzaam waren in de loodverwerkende of de styreenindustrie of met fungiciden werkten in de land- en tuinbouw. Bij deze werknemers werd een vragenlijst afgenomen over tijd-tot-zwangerschap, terwijl nieuw intredende mannen in deze bedrijfstakken gevraagd werden om deel te nemen aan een prospectief onderzoek naar spermakwaliteit (Bonde, 1999). In Nederland bleken er echter nog zeer weinig bedrijven met noemenswaardige loodblootstelling te zijn en werden er in de styreenindustrie door teruglopende productie geen nieuwe mensen aangenomen, zodat het onderzoek naar spermakwaliteit niet uitgevoerd kon worden. Vanwege gebrek aan medewerking van de overkoepelende organisatie kon ook het onderzoek naar fungiciden in de fruitteelt geen doorgang vinden. Uiteindelijk werden in Nederland dus alleen gegevens over tijd-tot-zwangerschap van werknemers blootgesteld aan lood en styreen en van een referentiegroep werkzaam in mengvoederbedrijven verzameld. Door de relatief kleine aantallen leverde dit onderzoek geen resultaten specifiek voor Nederland op. Naast participatie in enkele van de bovenstaande studies, werden er door de vakgroep Humane Epidemiologie en Gezondheidsleer van de Landbouwniversiteit Wageningen (nu: IRAS, Universiteit Utrecht) ook twee belangrijke onderzoeken gedaan op het gebied van mannelijke vruchtbaarheid. In een onderzoek onder fruitteelaars werden grootschalige blootstellingsstudies gecombineerd met epidemiologisch onderzoek naar tijd-tot-zwangerschap en geslachtsratio. Hierin kwam onder andere het belang van huidblootstelling aan bestrijdingsmiddelen in deze beroepsgroep naar voren. Ook werden duidelijke indicaties gevonden voor verminderde vruchtbaarheid bij fruitteelaars, met name in het spuitseizoen (maart – november) en wanneer verouderde spuittechnieken en tractoren zonder cabine gebruikt werden (Cock, 1994). Vervolgens werd de mogelijke rol van blootstelling aan organische oplosmiddelen, bestrijdingsmiddelen en metaalstof en -damp bij vruchtbaarheidsstoornissen onderzocht bij mannen met een verlaagde spermakwaliteit, gerecruteerd via fertilitetsklinieken. Alleen een aantal organische oplosmiddelen bleek geassocieerd te zijn met slechte spermakwaliteit, terwijl bij mannen die beroepsmatig waren blootgesteld aan bestrijdingsmiddelen minder bevruchtingen optraden bij in-vitro fertilisatie (IVF) (Tielemans, 1999a en 1999b). Een belangrijke conclusie uit dit onderzoek was dat er meer epidemiologisch onderzoek gedaan zou moeten worden naar de mogelijke effecten van organische oplosmiddelen en bestrijdingsmiddelen op de mannelijke reproductieve functie.

Lopend onderzoek

Deze onderzoeken worden momenteel uitgevoerd door de afdeling Epidemiologie en Biostatistiek van het Universitair Medisch Centrum St Radboud in Nijmegen. In een grootschalig onderzoek naar de effecten van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de bloemeteelt onder glas, werden schriftelijke vragenlijsten gestuurd aan 4000 mannen en 2000 vrouwen (werkgevers en werknemers) in de bloemeteelt en aan ongeveer tweemaal zoveel referenties werkzaam in de detailhandel en de schoonmaaksector. Hierin werden vragen gesteld over de reproductie met nadruk op de laatste zwangerschap, over leefgewoonten zoals roken en alcoholconsumptie, en over de arbeidssituatie vóór en tijdens de zwangerschap: soort teelt, uitgevoerde taken, gebruik van bestrijdingsmiddelen en andere (mogelijk) reproductie-toxische stoffen. Deze fase van het onderzoek is nu bijna afgesloten, zodat binnenkort aan de analyse van de gegevens begonnen kan worden. Inmiddels is ook een start gemaakt met de tweede fase, waarin 200 mannen en 100 vrouwen gevraagd zullen worden te participeren in een onderzoek naar spermakwaliteit en ovariële functie, aangevuld met persoonlijke en biologische monitoring en retrospectieve expositieschattingen. Een vergelijkbare schriftelijke vragenlijst is ook gebruikt in een onderzoek naar de effecten van organische oplosmiddelen op de reproductie bij ruim 3000 schilders en timmermannen en 250 mannen waarbij de diagnose Chronische Toxische Encefalopathie (CTE, voorheen OPS) gesteld was. De voorlopige resultaten van dit onderzoek wijzen niet in de richting van verhoogde risico's voor vruchtbaarheidsstoornissen, maar wel in de richting van een grotere kans op het krijgen van een kind met aangeboren afwijkingen bij schilders en/of mensen die frequent met organische oplosmiddelen werken. De gegevens van beide onderzoeken worden verder geëxploreerd in een groot onderzoek naar de effecten van hormoonverstorende stoffen in het (arbeids)milieu op de mannelijke en vrouwelijke reproductie, dat in januari 2003 van start gaat. In Rotterdam loopt reeds een prospectief onderzoek op dit terrein, waarin voornamelijk naar de aangeboren afwijkingen hypospadie en cryptorchisme gekeken wordt (zie artikel Pierik en Burdorf). In Nijmegen zullen de komende jaren 4 case-referent studies uitgevoerd worden naar hypospadie, cryptorchisme, testiskanker en verminderde spermakwaliteit (tesamen ook wel het

'Testicular Dysgenesis Syndrome' genoemd), waarin gedetailleerde informatie verzameld zal worden over in-utero blootstelling aan diverse hormoonverstorende stoffen, waaronder een aantal organische oplosmiddelen en bestrijdingsmiddelen. Ook zal bij deelpopulaties van de nu lopende studies verder onderzoek gedaan worden naar de mogelijke rol van (hormoonverstorende) oplosmiddelen en bestrijdingsmiddelen bij andere aangeboren afwijkingen en bij verlengde tijd-tot-zwangerschap, miskramen en vroeggeboorte. De resultaten van deze onderzoeken zullen hopelijk leiden tot concrete aanbevelingen voor preventieve maatregelen in diverse arbeidssituaties ter voorkoming van reproductiestoornissen.

Nel Roeleveld
Afdeling Epidemiologie en Biostatistiek,
Universitair Medisch Centrum St Radboud,
Nijmegen

Referenties

- Blatter BM, Zielhuis GA. Menstrual disorders due to chemical exposure among hairdressers. *Occup Med* 1993;43:105-106.
- Blatter BM, Roeleveld N, Zielhuis GA, Mullaart RA, Gabreëls FJM. Spina bifida and parental occupation. *Epidemiology* 1996;7:188-193.
- Blatter BM, Hermens R, Bakker M, Roeleveld N, Verbeek ALM, Zielhuis GA. Paternal occupational exposure around conception and spina bifida in offspring. *Am J Ind Med* 1997;32:283-291.
- Bonde JPE, Joffe M, Danscher G, Apostoli P, Bisanti L, Giwercman A, Kolstad HA, Thonneau P, Roeleveld N, Vanhoorne M, Asclepios. Objectives, designs and populations of the European Asclepios study on occupational hazards to male reproductive capability. *Scand J Work Environ Health* 1999;25 suppl 1:49-61.
- Cock J de, Westveer K, Heederik D, Velde E te, Kooij R van. Time to pregnancy and occupational exposure to pesticides in fruit growers in The Netherlands. *Occup Environ Med* 1994;41:693-699.
- Florack EIM, Zielhuis GA, Pellegrino JEMC, Rolland R. Occupational physical activity and the occurrence of spontaneous abortion. *Int J Epidemiol* 1993;22:878-884.
- Florack EIM, Zielhuis GA, Rolland R. The influence of occupational physical activity on the menstrual cycle and fecundability. *Epidemiology* 1994;5:14-18.
- John EM, Savitz DA, Shy CM. Spontaneous abortions among cosmetologists. *Epidemiology* 1994; 5:147-154.
- Kersemaekers WM, Roeleveld N, Zielhuis GA. Reproductive disorders among hairdressers. *Epidemiology* 1997a;8:396-401.
- Kersemaekers WM, Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreëls FJM. Neurodevelopment in offspring of hairdressers. *Dev Med Child Neurol* 1997b;39:358-362.
- Kersemaekers WM. Reproductive disorders among hairdressers [proefschrift] Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1998.
- Muiswinkel WJ van, Kromhout H, Onos T, Kersemaekers WM. Monitoring and modelling of exposure to ethanol in hairdressing salons. *Ann Occup Hyg* 1997;41:235-247.
- Peelen S, Roeleveld N, Heederik D, Kromhout H, Kort W de. Reproductie-toxische effecten bij ziekenhuispersoneel. Den Haag: Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, 1999.
- Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreëls F. Occupational exposure and defects of the central nervous system in offspring: review. *Brit J Ind Med* 1990;47:580-588.
- Roeleveld N. Mental retardation and parental occupation: an explorative epidemiologic study [proefschrift]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1991.
- Tielemans E, Burdorf A, Velde E te, Weber RF, Kooij R van, Veulemans H, Heederik D. Occupationally related exposures and reduced semen quality: a case-control study. *Fertil Steril* 1999;71: 690-696.
- Tielemans E, Velde E te, Kooij R van, Burdorf A, Heederik D. Pesticide exposure and decreased fertilisation rates in vitro. *Lancet* 1999;354:484.