

Arbeids- en rusttijden en de blootstelling aan chemische stoffen

R.L. Zielhuis*, P.C. Noordam**, H. Roelfzema**, J.J.G. Opdam*

Summary

There exists a need to increase the flexibility of workschedules. A new Regulation on Novel Workschedules has been introduced per September 1988 in the Netherlands. These workschedules may have an impact on the acceptable concentration at the workplace. Knowledge of the toxicokinetics of systemic agents is essential for adjustment of the national MAC-values. This paper presents a literature review and some guidelines. The authors emphasize that many uncertainties still exist. This requires an extra input of periodic surveillance by the occupational health services.

Veranderingen in werktijden

Het bedrijfsleven dringt aan op flexibilisering van de werk- en rusttijden, wat in kan houden o.a. verlenging van de arbeidsduur per dag en per week. Hoe langer hoe vaker wijkt de werktijd af van 8 uren per dag, 5 dagen per week. In West-Duitsland variëren nu al in de chemische industrie de werktijden van 8 tot 12 uren per dag, en in sommige ploegendiensten van 36 tot 60 uren per week, ondanks het feit dat Knauth en Rutenfranz (1982) op fysiologische gronden stelden dat voor een continu systeem de volgende criteria gelden: snelle wisseling van de diensten, maximale duur per dag 8 tot 12 uren, vrije weekends van 2 dagen minstens eenmaal per 4 weken en geen samen-trekken van diensten tot lange periodes, bijvoorbeeld van 4 naar 3 weken met 60 uren per week of schema's met 5 tot 7 identieke diensten achter-een. De vraag moet gesteld worden of, en zo ja hoe, bij blootstelling aan chemische stoffen de MAC-waarden, die

gelden voor 8 uren per dag, 5 dagen per week, plaatselijk aangepast moeten worden. Dit artikel draagt een aantal gegevens aan die aan de bedrijfsgezondheidszorg een eerste houvast geven bij de advisering ter zake van directie en ondernemings-raad.

Nota Vergunningenbeleid Arbeids- en Rusttijden

Per 1 september 1988 is een nieuw vergunningenbeleid voor arbeids- en rusttijden in werking getreden. De desbetreffende door het Directoraat-Generaal van de Arbeid opgestelde nota 'Vergunningenbeleid Arbeids- en Rusttijden' is op 24 maart 1988 in de Kamercommissie voor Sociale Zaken en Werkgelegenheid behandeld. Bedrijven kunnen nu, onder bepaalde voorwaarden, een *Jaarvergunning* krijgen voor een werkdag van maximaal 9½ uur, mits per vier weken niet meer dan 190 uur en per kwartaal niet meer dan 552,5 uur (d.i. gemiddeld niet meer dan 42,5 uur per week) wordt gewerkt. Voor onvoorzienbaar overwerk kan door de Arbeidsinspectie in spoedeisende gevallen een *Vertrouwens-vergunning* worden afgegeven. Door mannelijke werknemers in de industrie mogen dan maximaal 11 uren per dag, 48 uren per week en 180 uren per 4 weken worden gewerkt. Aan bedrijven die in incidentele gevallen behoefte hebben aan een regeling die niet gedekt kan worden door de twee eerder genoemde vergunningen, kan een *ad-hoc vergunning* worden verstrekt na een degelijk onderzoek door de Arbeidsinspectie. De maxima voor zo'n vergunning bedragen 11 uren per dag, 62 uren per week, 200 uren per 4 weken en 585 uren per kwartaal. Voor jeugdige en vrouwelijke werknemers dient aanpassing van de werktijd ad-hoc te geschieden. De nota zelf besteedt nauwelijks aandacht aan de eventuele consequenties voor de aanvaardbaar

geachte blootstelling aan chemische stoffen, laat staan dat er richtlijnen voor worden verstrekt. Dit artikel wil hierin een wegwijzer zijn.

De centrale plaats van de kinetiek

Door Paustenbach (1985) is een zeer uitvoerige beschouwing gewijd aan 'Exposure limits, pharmacokinetics and unusual work schedules'. Uit deze titel blijkt al de centrale plaats van de kinetiek in de eventuele aanpassing van de lokale normstelling aan de afwijkende werktijden. Beslissend is de vraag hoe groot de marge wordt tussen de bereikte hoogte van de inwendige belasting en de niet-nadelige effect limiet (NAEL) bij een bepaalde concentratie (C_i) van een stof in de inademingslucht, althans bij blootstelling aan systemisch (dus na resorptie in het lichaam) werkende stoffen. Het is duidelijk dat bij een zelfde tijdgewogen gemiddelde (tgg) C_i de concentratie in bloed of in kritische organen (inwendige belasting, 'body burden') groter wordt bij een blootstellingsduur van 10 of 12 uren per dag dan bij 8 uren per dag. Overigens geldt dit niet alleen voor inhalatie, maar evenzeer voor blootstelling van de huid aan dermaal penetrerende stoffen.

De meest eenvoudige beschrijving van de kinetiek kan worden gegeven als alle organen en weefsels met elkaar in evenwicht zijn (één-compartiment model). De enkele biologische halfwaardetijd ($t_{1/2}$) geeft dan een maat aan voor de snelheid van toename en afname van de concentratie C in bloed. Na de blootstelling neemt de concentratie in bloed af met de tijd, volgens: $C = C_0 \times e^{-kt}$, waarin C_0 de concentratie in bloed aan het einde der blootstelling aangeeft. De biologische halfwaardetijd ($t_{1/2}$) duidt op het tijdstip waarop C is gehalveerd ($C = \frac{1}{2} C_0$); de $t_{1/2} \times 0,693/k$, waarin k is de snelheidsconstante. Voor stoffen met een $t_{1/2} < 3$ uren zal de concentratie C in bloed snel stijgen en dalen bij verandering van de C_i . De body burden volgt dan min of meer de variatie in de C_i . Voor stoffen met een langere $t_{1/2}$ is de inwendige belasting minder gevoelig voor de variatie in de C_i . Kennis van de $t_{1/2}$ en de tijdstippen (duur van blootstelling en herstelperiode) is dan ook wezenlijk voor de aanpassing van de lokale grenswaarde aan werktijden die afwijken van 8 uren per dag, 5 dagen per week; indien 10 uren per dag wordt gewerkt, vermindert de herstelperiode met 2 uren; derhalve bedraagt het verschil in herstelperiode 4 uren per 24 uren. ►

* Coronel Laboratorium, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam.

** Directoraat-Generaal van de Arbeid, Afd. Toxische Stoffen, Voorburg.

Hoewel de kennis van de kinetiek van de stoffen essentieel is, zijn er ook enkele vrij simpele benaderingen voorgesteld, die niet van kinetische gegevens gebruik maken.

Er bestaan naast systemisch werkende stoffen ook veel stoffen die slechts lokaal irriterend werken op de slijmvliezen van ogen, neus/keel, luchtwegen en/of irriterend of ontvettend op de huid. Indien er niet tevens sprake is van resorptie in de luchtwegen of door de huid, speelt de kinetiek niet of nauwelijks een rol. Meestal treedt het effect (bijvoorbeeld prikkeling van de ogen) direct op bij de blootstelling en verdwijnt dit weer als deze ophoudt. Voor deze stoffen is geen aanpassing van de grenswaarde nodig bij afwijkende werktijden.

Niet-kinetische modellen

Brief en Scala (1975, 1986), werkzaam bij de oliewinning, probeerden oplossingen te vinden voor met name personeel op boorplatforms op zee en bij verafgelegen landboringen. Zij gebruikten een eenvoudige aanpassingsfactor (RF) op de TLV tgg 8 uren (de MAC volgens de American Conference of Industrial Hygienists):

$$RF = \frac{8}{h} \times \frac{24-h}{16}, \text{ waarin } h \text{ het aantal}$$

te werken uren per dag aangeeft. Bij $h = 12$ wordt de $RF = 0,5$; de werknemers mogen dan slechts aan de halve TLV of MAC worden blootgesteld. Op basis van de nog te bespreken kinetische modellen blijkt de RF een overschatting van het risico op te leveren. De formule mag overigens niet toegepast worden voor een werkdag van minder dan 7 à 8 uren per dag of 35 uren per week, en is voorts alleen toepasbaar voor blootstelling per dag en niet voor meer dagen achtereenvolgend.

De OSHA (Occupational Safety and Health Administration in de VS) kwam volgens Paustenbach (1985) voor systemisch werkende stoffen tot de volgende benadering:

- voor stoffen die binnen een werkdag (korte $t_{\frac{1}{2}}$) al tot excessieve verhoging van de inwendige belasting kunnen leiden, wordt de 'Equivalent Limiet'

$$(EL): tgg-8 u \times \frac{8}{h/d}, \text{ waarin } h \text{ is het}$$

waarin h is het aantal te werken uren;

- voor stoffen die cumuleren (lange $t_{\frac{1}{2}}$) in de loop der werkweek wordt de

$$EL: tgg 8 u \times \frac{40}{h/wk}.$$

Ook het OSHA-model overschat weer de theoretisch nodige aanpassings-

factor. Overigens gelden de beide formules zowel voor verlenging als voor verkorting van de werkdag per dag; daarom is de benaming reductiefactor minder juist.

Kinetische modellering

Paustenbach (1985) besprak uitgebreid verschillende op de kinetiek gebaseerde modellen, met name die van Hickey en Reist (1977, 1979, VS) en het daarop stoelende model van Roach (1978, UK).

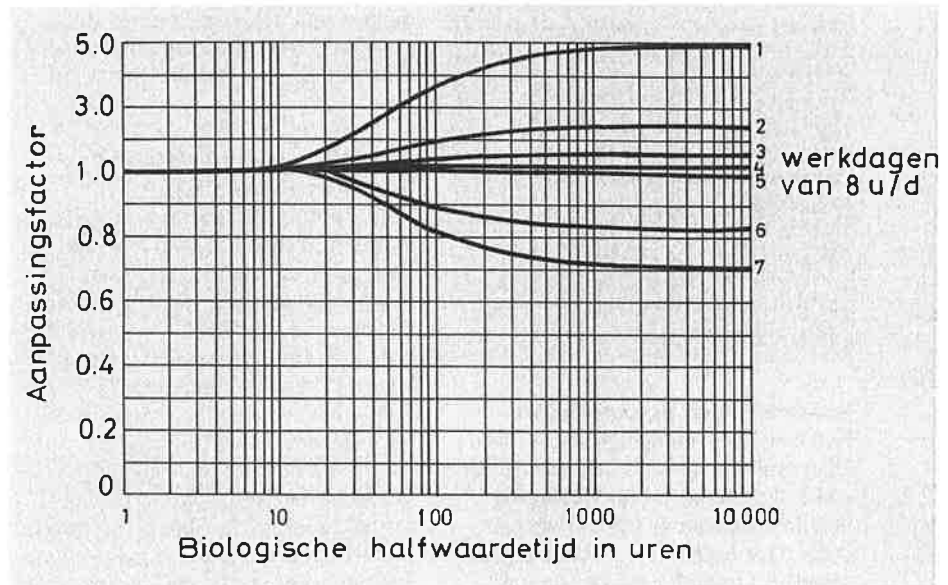
De bedoeling van deze modellen is te garanderen dat de inwendige piekbelasting bij een afwijkend werk-

Hieruit blijkt dat:

- bij een $t_{\frac{1}{2}} > 100$ uren is de aanpassingsfactor steeds meer onafhankelijk van de halfwaardetijd
- bij 7 aansluitende werkdagen van 8 uren voor een stof met $t_{\frac{1}{2}} > 100$ uren de grenswaarde tot ongeveer 30% verlaagd dient te worden
- bij 8 uren per dag, 2 dagen per week en een $t_{\frac{1}{2}} > 100$ uren de grenswaarde met een factor tot 2,5 verhoogd mag worden
- bij een $t_{\frac{1}{2}} < 10$ uren aanpassing niet of nauwelijks nodig is.

Figuur 2 geeft aan de aanpassings-

Figuur 1. Aanpassingsfactor als functie van de halfwaardetijd en het aantal dagen per week blootstelling 8 uren per dag (naar Hickey en Reist, 1977)



tijdschema niet afwijkt van die bij blootstelling aan de MAC-tgg 8 uren per dag, 5 dagen per week. Normaliter wordt de maximale inwendige blootstelling binnen een week van 7 (5 + 2) dagen steeds bereikt op het eind van de laatste werkdag vóór de twee vrije dagen. Bij afwijkende schema's is dit echter vaak niet het geval.

Met behulp van ingewikkelde formules zijn een aantal vereenvoudigde tabellen tot stand gekomen die een eerste handvat geven om de grenswaarde plaatselijk aan te passen. Voor de werkelijke computerberekening raadplege men Paustenbach (1985) en/of de oorspronkelijke literatuur.

In *figuur 1* wordt de aanpassingsfactor beschreven als functie van de $t_{\frac{1}{2}}$ en het aantal dagen per week met een blootstelling van 8 uren per dag.

factor in afhankelijkheid van de $t_{\frac{1}{2}}$ en het afwijkende werktijdschema per week (totaal 40 uren per week). Bij een $t_{\frac{1}{2}}$ van ongeveer 20 uren is steeds de sterkste aanpassing noodzakelijk. Bij een $t_{\frac{1}{2}} > 100$ uren behoeft nauwelijks aanpassing plaats te vinden; bij een totale blootstellingsduur van 10 uren per dag, 4 dagen per week (B) is de aanpassingsfactor veel kleiner dan bij één continu dienst van 40 uren (D).

Figuur 3 geeft de aanpassingsfactor weer bij een 5-daagse werkweek met 9 tot 12 uren per dag (totaal 45 tot 60 uren per week). Hieruit blijkt dat bij een $t_{\frac{1}{2}} > 20$ uren de aanpassingsfactor nauwelijks of niet verandert met toenemende $t_{\frac{1}{2}}$, zulks in tegenstelling tot die uit *figuur 2*, waarin het aantal gewerkte dagen afnam naarmate de duur van blootstelling per dag langer werd. Deze figuur kan

tevens dienen voor structureel overwerk van 1 tot 4 uren per dag, op alle 5 werkdagen. De aanpassingsfactor bedraagt voor 12 uren per dag 0,68, terwijl de aanpassing volgens Brief en Scale groter zou zijn geweest (0,5).

Tabel 1 geeft voorbeelden van de aanpassingsfactoren bij diverse werktijdschema's. Ook hieruit blijkt bijvoorbeeld dat bij gelijke blootstellingsduur van 10 uren per dag de aanpassing sterker moet zijn bij een werkweek van 6 dan van 4 of 5 dagen; voorts dat de reductie toeneemt met de lengte van de werkdag.

Ten slotte geeft tabel 2 een aantal door Paustenbach (1985) opgestelde vuistregels weer voor de benodigde aanpassingsfactoren bij verlenging van de werktijden per dag of per week.

Mengsels

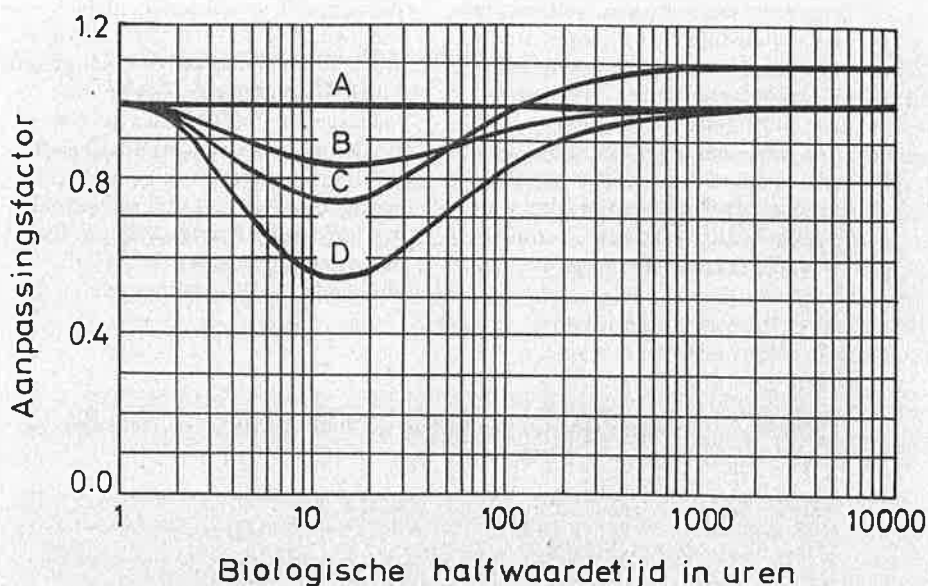
Meestal worden de werknemers blootgesteld aan mengsels van chemische stoffen. Als men uitgaat van additie, dan moeten de aangepaste grenswaarden per agens worden ingevoerd en niet de 'normale' MAC-waarden.

Onzekerheden

Modellen geven steeds slechts een benadering van de werkelijkheid. Men heeft dan ook nog met vele onzekerheden rekening te houden:

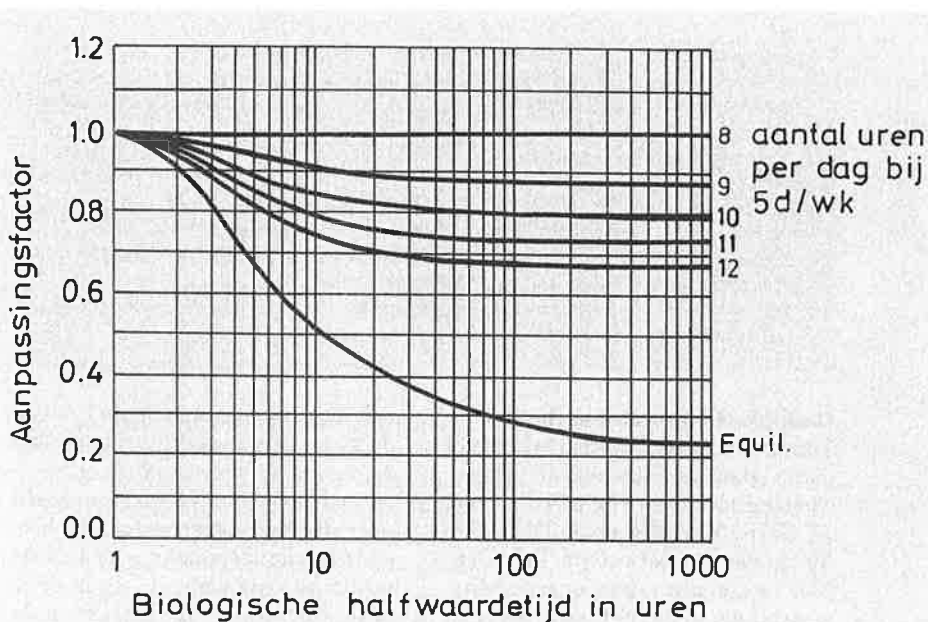
- de aangepaste grenswaarde kan nooit een grotere betrouwbaarheid hebben dan de grenswaarde voor een tgg-8 uren per dag, 5 dagen per week. Ongeveer 90% van de huidige TLV-en MAC-waarden blijkt echter onvoldoende onderbouwd te zijn (DGA, P145-1, 1986);
- idealiter zou de $t_{\frac{1}{2}}$ in het kritisch orgaan bekend moeten zijn; deze wordt nog het best benaderd door de $t_{\frac{1}{2}}$ in bloed of liever nog van de vrije fractie van het agens in plasma of serum;
- de $t_{\frac{1}{2}}$ in bloed/plasma/serum staat centraal. De kennis hiervan is evenwel nog zeer beperkt. De $t_{\frac{1}{2}}$ in bloed kan verschillen van die in bijvoorbeeld urine. Meestal wordt de $t_{\frac{1}{2}}$ voor het agens zelf gemeten, maar voor sommige stoffen is niet het agens zelf, maar een metaboliet verantwoordelijk voor het gezondheidsrisico (bijvoorbeeld bij n-hexaan het metaboliet, 2,5-hexaandion). De $t_{\frac{1}{2}}$ voor deze metaboliet (bij voorkeur in bloed) is dan bepalend;
- de beschreven kinetische modellen zijn gebaseerd op de kinetiek van vluchtige stoffen. Aanpassing van de grenswaarde voor deeltjesvormige agentia ('stof') wordt analoog gesteld

Figuur 2. Aanpassingsfactor in afhankelijkheid van halfwaardetijd en werktijdschema per week (naar Hickey en Reist, 1977)



A: 5d/wk, 8u/d C: 3d/wk, 12u/d
 B: 4d/wk, 10u/d D: 40u continu/wk

Figuur 3. Aanpassingsfactor als functie van de halfwaardetijd, aantal uren blootstelling per dag bij een 5 daagse werkweek (naar Hickey en Reist, 1979)



aan die voor vluchtige stoffen, met één uitzondering: aangenomen wordt dat de depositie in de luchtwegen recht evenredig is met de concentratie in de inademingslucht (C_i), hoewel de eliminatie toch niet-lineair verloopt. Met de deeltjesgrootte wordt geen rekening gehouden, tenzij de MAC dit reeds doet;

- de modellen houden geen rekening met de ademfrequentie, het ademminuutvolume, ademhaling via de neus of via de mond;
- de modellen houden ook geen rekening met de andere arbeidsomstandigheden, zoals het tijdstip waarop de werknemers blootgesteld worden (invloed van bijvoorbeeld de circadia- ▶

ne ritmiek), omgevingstemperatuur, tijdsdruk;
 - de modellen gaan uit van een één-compartimentenmodel, ondanks het feit dat er in de regel sprake is van een meer-compartimentenmodel, waarbij derhalve de $t_{\frac{1}{2}}$'s tussen de compartimenten verschillen;
 - de modellen gaan uit van de 'doorsnee-werknemers'; met de spreiding rondom dit fictief gemiddelde wordt geen rekening gehouden, derhalve ook niet met risicogroepen en -individuen.

Arbeits Toleranz)-waarden. De 21 waarden betreffen steeds gehalten in bloed, uitademingslucht of urine, die uit oogpunt van gezondheidsbescherming niet overschreden mogen worden. De modellen voor aanpassing van de grenswaarde voor de uitwendige blootstelling zijn gebaseerd op de praemisse dat bij afwijkende werktijdschema's de inwendige blootstelling niet die bij de normale werktijden mag overschrijden. De biologische grenswaarden bij afwijkende werktijden veranderen dan

dynamiek) kan o.a. indirect geconcludeerd worden uit het onlangs gepubliceerd onderzoek van Koopmans (1988), die aan proefpersonen en aan werknemers in ploegendienst geneesmiddelen toediende op verschillende tijden van de dag. Er is geen reden aan te nemen dat, wat op gaat voor sommige geneesmiddelen, ook niet op zal gaan voor sommige industriële chemische stoffen. Invoeren van afwijkende werktijden zal ook leiden tot verandering van de tijdstippen van blootstelling op het werk. Momenteel is het nog niet mogelijk te voorspellen voor welke chemische stof dit kan leiden tot een verhoogd of verlaagd gezondheidsrisico.

Tabel 1. Aanpassingsfactor als functie van halfwaardetijd en werktijdschema's (naar Roach, 1978)

aantal dagen per week	aantal uren per dag	factor bij $t_{\frac{1}{2}}$			
		1 u	10 u	100 u	1000 u
4	10	1,00	0,85	0,94	0,99
5	9	1,00	0,92	0,89	0,89
5	10	1,00	0,85	0,81	0,80
5	12	1,00	0,75	0,68	0,67
6	6	1,01	1,26	1,18	1,12
6	8	1,00	1,00	0,89	0,84
6	10	1,00	0,85	0,72	0,67
7	6	1,01	1,26	1,09	0,97
7	8	1,00	1,00	0,82	0,73

Tabel 2. Vuistregels voor aanpassing van de MAC aan niet gebruikelijke werktijdschema's (naar Paustenbach, 1985)

1. Bij blootstelling aan systemisch werkende stoffen, dient de plaatselijke MAC lager te zijn dan de MAC volgens P145, indien de arbeidsduur per dag langer is dan 8 uren per dag of meer dan 40 uren per week en de biologische halfwaardetijd tussen 4 en 400 uren ligt.
2. In het algemeen is aanpassing van de MAC voor lokaal werkende stoffen niet nodig.
3. In het algemeen is aanpassing niet nodig voor systemisch werkende stoffen, indien de biologische halfwaardetijd korter is dan 4 uren of langer dan 400 uren.
4. In het algemeen leiden de niet-kinetische gefundeerde modellen tot een sterkere aanpassing dan de kinetisch gefundeerde modellen.
5. Indien de biologische halfwaardetijd niet bekend is, moet men er voorzichtigheids-halve van uitgaan dat deze 20 uren bedraagt (zie *figuur 2*).

Biologische grenswaarden

Voor verschillende stoffen zijn biologische grenswaarden bekend, welke corresponderen met de MAC's. In de ACGIH-1987/1988- en de DFG-1987-lijsten van respectievelijk TLV's en MAC's zijn een aantal opgenomen, waarbij die in de DFG-lijst het grootst is. Men zie hiervoor ook de serie stofgerichte protocollen (DGA, gestart in 1987) en het verslag van het Nascholingssymposium over 'Biologische Monitoring in de Bedrijfsgezondheidszorg' (Zielhuis (Ed), 1985). Deze gelden vrijwel steeds voor blootstelling 8 uren per dag, 5 dagen per week. Bolt en Rutenfranz (1988) bespraken de Duitse zgn. BAT (Biologische

ook niet. Bovendien zijn de $t_{\frac{1}{2}}$'s voor de 21 agentia meestal vrij lang. Overigens kan er wel een effect op de concentratie in de biologische media optreden door verandering van het tijdstip van blootstelling; er bestaat echter nog te weinig inzicht in de problematiek van de chronotoxicologie om tot een onderbouwde aanpassing hiervoor te adviseren. Ook bij de onderbouwing van de grenswaarde zelf wordt hiermede nog geen rekening gehouden. Dat het tijdstip van de dag waarop de werknemer blootgesteld wordt aan chemische stoffen van invloed kan zijn op zowel de gang van de stof door het lichaam (de kinetiek) als ook voor de mate van het effect (de

Gezondheidsbewaking

De modelmatige benadering is nog met veel onzekerheden omgeven. Het is dan ook beslist nodig dat de bedrijfsgezondheidszorg *extra* aandacht besteedt aan de periodieke bewaking van werknemers met afwijkende werktijdschema's, met name via Biologische Monitoring en Biologische Effect Monitoring. Dit zal tevens de kloof tussen de theorie en de praktijk geleidelijk verkleinen. Deze extra aandacht geldt niet alleen de risicogroepen en -individuen, maar ook de 'doorsnee-werknemers'. Het periodiek onderzoek leidt tevens tot een verbeterd inzicht in de kinetiek en in de intra- en interindividuele variabiliteit van de kinetiek en de respons en derhalve uiteindelijk ook tot een betere plaatselijke aanpassing van de MAC aan afwijkende werktijden.

Literatuur

- Bolt, H.M. and J. Rutenfranz; The impact of aspects of time and duration of exposure on toxicokinetics and toxicodynamics of workplace chemicals. In: Notten et al. (Eds), 1988, 113-120.
- Brief, R.S. and R.A. Scala; Occupational exposure limits for novel workschedules. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 36 (1975) 467-469.
- Brief, R.A. and R.A. Scala; Occupational health aspects of unusual workschedules: a review of Exxon's experiences. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 47 (1986) 199-202.
- Directoraat-Generaal van de Arbeid (DGA); MAC-waarden nader beschouwd. Supplement P 145-1 bij De Nationale MAC-lijst, P145, 1986. Voorburg, DGA, 1986.
- Directoraat-Generaal van de Arbeid (DGA); Protocollen voor de bedrijfsgezondheidszorg. Biologische monitoring, Biologische Effect monitoring, Gezondheidsonderzoek. Voorburg, DGA, S30, 1987.
- Hickey, J.L.S. and P.C. Reist; Application of occupational exposure limits to unusual workschedules. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 38 (1977) 613-621.

- Hickey, J.L.S. and P.C. Reist; Adjusting occupational exposure limits for moonlighting, overtime and environmental exposures. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 40 (1979) 727-733.
- Knauth, P. and J. Rutenfranz; Development of criteria for the design of shiftwork systems. *J. Hum. Ergol.* 11 337-367, citaat door Bolt en Rutenfranz, 1988.
- Koopmans, R.P.; Chronopharmacology and shiftwork. Dissertatie Universiteit van Amsterdam, 1988.
- Notten, W.R.F., R.F.M. Herber, W.J. Hunter, A.C. Monster and R.L. Zielhuis (Eds); Health Surveillance of individual workers exposed to chemical agents. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, supplement. Berlijn etc., Springer Verlag, 1988.
- Paustenbach, D.J.; Occupational exposure limits pharmacokinetics and unusual workschedules. In: *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, Vol. 3A. New York etc., Interscience Publications 1985, 1a11-277.
- Roach, S.A.; Threshold limit values for extraordinary workschedules. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 39 (1987) 345-378.