

Opiniërend

Exposoom: kansen voor arbeidshygiene

Roel Vermeulen¹ en Anjoeka Pronk²

Samenvatting

Het exposoom omvat de totaliteit van alle externe blootstellingen en interne biologische effecten gedurende het hele leven. Blootstellingen op de werkplek dragen voor een belangrijk deel bij aan het totale exposoom. Naast het leveren van inzicht in de potentieel belangrijke bijdrage aan de totale blootstelling gedurende iemands leven, biedt het toepassen van exposoom-onderzoek op de werkplek ook tal van mogelijkheden voor meer effectieve preventie. Het bepalen van het exposoom is een wetenschappelijke uitdaging waaraan nog tientallen jaren gewerkt zal worden. Echter, de afgelopen jaren zijn er grote stappen gemaakt in het ontwikkelen en toepassen van technieken die gedeeltes van het exposoom kunnen beschrijven. Combinaties van nieuwe technologische ontwikkelingen uit verschillende vakgebieden, zoals sensoren, modellen en (omics-) methoden, spelen hierbij een grote rol. Het toepassen van deze technieken op de werkplek kan al op korte termijn kansen bieden voor meer effectieve preventie:

- 1) Verbeterde inzichten in mechanismen en kwantitatieve blootstellings-respons informatie zullen bijdragen aan een verbeterde risicobeoordeling en meer accurate grens- en advieswaarden.
- 2) Daarnaast kunnen procedures en interventies gericht op reductie van blootstellingen op de werkplek worden geoptimaliseerd op basis van inzichten in relevante blootstellingsomstandigheden, in relatie tot zowel interne als externe blootstelling.
- 3) De ontwikkeling en toepassing van sensoren en non-invasieve technieken die gedigitaliseerde real time blootstellingsdata leveren maakt ook het geven van real time feedback mogelijk. Hiervoor is toegepast onderzoek nodig in samenwerking met eindgebruikers waarbij ook aspecten zoals acceptatie van het gebruik van nieuwe exposoom technologie door werknemer en werkgever en privacy een rol spelen.

Inleiding

Dat omgevingsfactoren belangrijk zijn voor de kans op, en het verloop van ziekten is binnen de arbeidshygiene en arbeidsgeneeskunde algemeen bekend. Sterker nog het is precies het mandaat dat deze vakgebieden hebben, namelijk 'arbeid gezond te maken en te houden'. Echter als we in zijn algemeenheid kijken naar geneeskunde dan is de boodschap dat omgevingsfactoren van belang zijn in

Abstract

The exposome includes the totality of all external exposures and internal biological effects throughout life. Exposures in the workplace contribute to a large extent to the total exposome. In addition to providing insight into the potentially important contribution to the total exposure during a person's life, the use of exposome research in the workplace also offers numerous possibilities for more effective prevention. Determining the exposome is a scientific challenge that will be worked on for decades to come. However, major steps have been taken in recent years in developing and applying techniques that can describe parts of the exposome. Combinations of new technological developments from various fields, such as sensors, models and (omics) methods, play a major role in this. Applying these techniques in the workplace can already offer opportunities for more effective prevention in the short term:

- 1) Improved understanding of mechanisms and quantitative exposure response information will contribute to improved risk assessment and more accurate occupational (recommended) exposure limits.
- 2) In addition, procedures and interventions aimed at reducing workplace exposures can be optimized based on insights into relevant exposure conditions, with regard to both internal and external exposure.
- 3) The development and application of sensors and non-invasive techniques that deliver digitized real-time exposure data also makes it possible to provide real-time feedback. Applied research is required for this in collaboration with end users, in which aspects such as acceptance of the use of new exposome technology by employee and employer and privacy also play a role.

de laatste decennia wat naar de achtergrond verdwenen. Toen het menselijke genoomproject [het project om de structuur van ons erfelijk materiaal (DNA) tot op het niveau van de individuele basenparen in kaart te brengen en daarmee alle menselijke genen te identificeren en te lokaliseren] in het jaar 2003 werd afgerond was de algemene verwachting dat we nu veel van de chronische

¹ Hoogleraar Milieu-epidemiologie en exposoom analyse, Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Universiteit Utrecht

² Senior scientist, afdeling Risk Analysis for Products in Development (RAPID), TNO

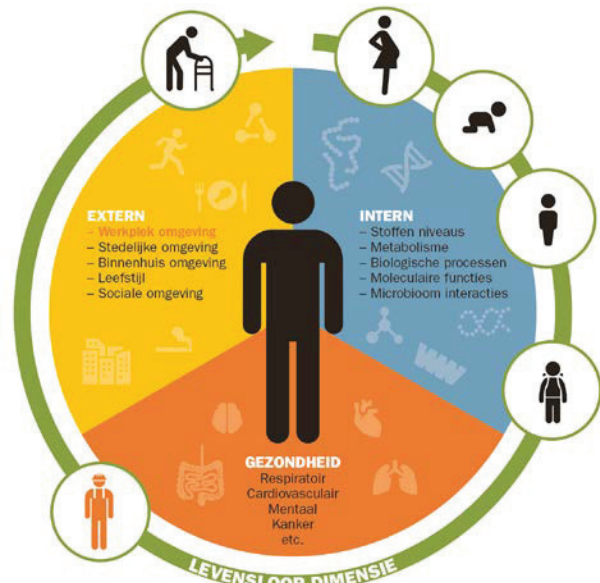
ziektelast konden verklaren. Nu we vijftien jaar verder zijn weten we dat dit beeld misschien te rooskleurig is geweest. Zo kunnen we nog steeds niet goed verklaren waarom de één ziek wordt en de ander niet.

Op basis van onder andere migratie-, tweeling- en trendstudies weten we dat de omgeving waarin we leven en werken uiterst belangrijk is voor onze gezondheid en welbevinden. Zo draagt bijvoorbeeld obesitas in Nederland 5 procent bij aan de totale ziektelast en wordt geschat dat arbeidsomstandigheden ongeveer eenzelfde bijdraagt (Van Guldener et al., 2018). Hoewel we veel weten over een aantal omgevingsfactoren is er nog steeds veel onbekend. Bijvoorbeeld over

- 1) welke combinaties van omgevings- en sociale factoren belangrijk zijn en hoe deze gerelateerd zijn aan gezondheid,
- 2) hoe blootstellingsprofielen (niveaus, duur, variatie/ pieken, timing) en routes (via de luchtwegen, via de huid, etc.) bijdragen aan de ziektelast,
- 3) hoe individuele gevoeligheid hierbij een rol speelt en
- 4) welke biologische mechanismen een rol spelen in het ontstaan van ziekten.

Deze kennislacunes hebben verschillende oorzaken maar in het algemeen wordt aangenomen dat een belangrijke reden de beperking in onderzoeksmethoden is die we hebben om goed onze leefomgeving in kaart te kunnen brengen (Taubes, 1995). De realisatie van deze tekortkoming stond ook centraal toen in 2005 de term exposoom werd geponeerd als aanvulling op het genoom (Wild, 2005). Het woord exposoom is een samentreksel van de woorden exposure en '-ome' en de term staat dan ook voor alle factoren die gezondheid en ziekte bepalen van de wieg tot het graf, maar niet zijn vastgelegd in de genen (zie Figuur 1). Hieronder vallen zowel alle externe factoren waaraan iemand gedurende zijn leven wordt blootgesteld (externe exposoom), als de biologische effecten hiervan (interne exposoom).

Terwijl technieken om erfelijke risico's te bestuderen in de afgelopen decennia steeds geavanceerder zijn geworden, lopen methodes om onze omgeving in kaart te brengen achterop. Het meten van iemands 'exposoom' is vele malen moeilijker dan van iemands genoom. Waar het genoom stabiel is over de tijd, en we de bouwstenen (baseparen, genen) van het genoom kennen geldt dit niet voor het exposoom. Zo is het exposoom variabel in de tijd, en zijn de bouwstenen (combinaties van blootstellingen) variabel en voor een groot deel ongedefinieerd (zie externe en interne exposoom in Figuur 1). Als zodanig is er niet één enkele methode die alle factoren kan meten, zoals in erfelijkheidsonderzoek. Om het exposoom in kaart te kunnen brengen is daarom multidisciplinair onderzoek nodig, waarbij nieuwe technologische ontwikkelingen uit verschillende vakgebieden ingezet kunnen worden, zoals sensoren, modellen en nieuwe biotechnologische technieken, ook wel omics-methoden genoemd. Met deze



Figuur 1 Het exposoom: de totaliteit van alle externe blootstellingen en interne biologische effecten gedurende het hele leven.

omics-methoden kan breed gekeken worden naar veranderingen in ons biologisch systeem op een gedetailleerd biologisch niveau. Hiermee kunnen we het functioneren van het hele genoom in een cel, weefsel of orgaan onderzoeken. Het inzetten van dergelijke nieuwe methoden stelt ons in staat om breedschaliger naar de invloed van de omgeving op gezondheid te kijken. Deze breedschaligheid stelt ons in staat om uitgebreider te zoeken naar mogelijke relaties tussen factoren en gezondheid maar ook om juist de samenhang van deze blootstellingen en hun effect op gezondheid beter te kunnen onderzoeken. Het beter begrijpen van deze relaties biedt nieuwe mogelijkheden voor publieke en individuele preventie maatregelen.

Sinds een aantal jaren zijn verschillende onderzoeksgroepen begonnen met het gebruik van deze nieuwe technieken om het externe en interne exposoom te bepalen bij mensen. Deze technieken hebben zich voornamelijk toegespitst op blootstellingen vroeg in het leven en op belangrijke milieu-domeinen zoals lucht- en waterkwaliteit. Tot nu toe zijn de technieken van exposoom-onderzoek in de arbeidshygiëne en arbeidsgeneeskunde nog beperkt. Echter blootstellingen op de werkplek maken een belangrijk onderdeel uit van het exposoom. Zo brengen we een substantieel deel van ons leven door op de werkplek en zijn blootstellingen op de werkplek vaak hoger dan in het algemene milieu. Als zodanig draagt de werkplek in belangrijke mate bij aan de cumulatieve blootstelling gedurende iemands gehele leven. Tevens zijn er unieke blootstellingspatronen en interacties tussen de fysieke en de sociale omgeving tijdens actief werk. Denk bijvoorbeeld aan de invloed die nachtwerk heeft op sociale contacten en leefstijl. Of aan de interactie tussen stress op het werk en stress in de privé sfeer. Integratie van blootstellingen



Figuur 2 Technologieën die bijdragen aan het karakteriseren van het exposoom (op de werkplek).

op de werkplek en daarbuiten in de brede exposoom benadering is daarom van belang.

Naast het leveren van inzicht in de potentieel belangrijke bijdrage aan de totale blootstelling gedurende iemands leven, biedt het toepassen van exposoom-onderzoek op de werkplek ook tal van mogelijkheden voor meer effectieve preventie. Hier beschrijven we exposoom-technologie voor het vaststellen van blootstelling aan stoffen op de werkplek (samengevat in Figuur 2), alsook de stand der techniek en de kansen die dit biedt voor effectieve preventie van beroepsziekten door stoffen.







Hoe bepalen we het externe exposoom?

De opkomst van kleine, lichtgewicht, betaalbare chemische sensoren heeft grote gevolgen voor het meten van blootstelling van stoffen op de werkplek (IAHA, 2016). Nieuwe sensoren die gebaseerd zijn op technologieën (zoals microfluidische, optische en nanotube elementen en MEMS (micro-electron-mechanical systems) en MST (micro system technology) zullen steeds meer geproduceerd worden en bieden mogelijkheden om op de werkplek toe te passen (IAHA, 2016; Tombez et al., 2017). Het gebruik van chemische sensoren met digitale output geeft daarnaast nieuwe mogelijkheden om datastromen te digitaliseren waardoor de data efficiënter kan worden opgeslagen en verwerkt, in principe in real -time. Het integreren van deze geminiaturiseerde sensoren die draadloos communiceren in de draagbare uitrusting van werknemers, zoals mobiele telefoons, veiligheidshesjes en helmen, biedt tal van mogelijkheden voor het op grote schaal verzamelen van persoonlijke blootstellingsgegevens. Door de toepassing van dergelijke sensoren op de persoon en/of in een stationair sensornetwerk op de werkplek kunnen blootstellingsgegevens in real time en

met hogere resolutie in tijd en ruimte verzameld worden.

Verbeterde blootstellingskarakterisering door sensor-technologie

Conventionele technieken voor het meten van blootstelling aan stoffen op de werkplek maken vaak gebruik van passieve of actieve monstername gedurende een (deel van een) werkdag, gevolgd door laboratorium analyse. Door de kosten die hieraan verbonden zijn, is het aantal monsters dat genomen kan worden gelimiteerd. Daarnaast leveren deze technieken vaak een gemiddelde blootstelling gedurende de meettijd, een tijdgewogen gemiddelde (National Research Council, 2012). Doordat de toepassing van kleine, lichtgewicht, betaalbare sensoren minder belastend is voor zowel de werknemer als de werkgever kan de hoeveelheid meetgegevens toenemen. Data kan verzameld worden voor meerdere verschillende stoffen of risico's, gedurende een langere periode en bij meer werknemers en op meer locaties. Hierdoor zullen de data meer representatief voor de gegeven werkplek of situatie zijn dan in de 'oude' situatie waar slechts incidenteel gemeten wordt. Tevens biedt het mogelijkheden om calamiteiten te bemeten omdat er continue geregistreerd wordt. Iets wat met de conventionele technologie niet mogelijk is. Doordat sensoren tegenwoordig een hogere tijdresolutie hebben, wordt inzicht verkregen in blootstellingsprofielen gedurende de werkdag. Dit biedt de mogelijkheid om activiteiten, locaties en bronnen die bijdragen aan momenten met verhoogde blootstelling te identificeren. Het verrijken van bestaande modellen voor persoonlijke blootstelling met sensordata biedt kansen voor meer accurate en gedetailleerde schattingen, ook in situaties waar geen chemische sensoren beschikbaar zijn. Hierbij is het verzamelen van andere informatie uit de omgeving naast alleen de chemische sensor resultaten cruciaal, zoals informatie over waar een persoon zich bevindt en welke activiteit de persoon uitvoert, onder welke omstandigheden. Op basis van deze contextuele informatie kan de blootstelling aan chemische stoffen geschat worden met behulp van de met sensor data verrijkte modellen. Ook voor het verzamelen van deze contextuele informatie bieden sensoren en andere technieken nieuwe mogelijkheden. Conventionele technieken voor het bepalen van waar iemand aanwezig is en wat de persoon aan het doen is maken gebruik van observaties en vragenlijsten. Deze zijn arbeidsintensief en gevoelig voor fouten zoals herinneringsbias. Voorbeelden van nieuwe technieken die breder inzetbaar zijn voor het verzamelen van contextuele informatie zijn bijvoorbeeld het bepalen van de locatie van de persoon met behulp van global positioning systems (GPS), beacons of radio frequency identification (RF-ID). En het bepalen van wat iemand aan het doen is bijvoorbeeld met behulp van bewegingssensoren of imagingtechnieken van camera beelden. De combinatie van persoonlijke positiebepaling van de werknemer met stationaire sensornetwerken die de concentraties in micro-omgevingen bepalen biedt ook mogelijkheden voor persoonlijke blootstellingsbepaling (Huang et al., 2010).

		Ondersteunende structuren	Platformen (log, orde van grootte)	Kenmerken
	Genoom	DNA	Microarrays (6) Sequencing (9)	Categorische gegevens Afstand-gedreven correlatie Extreem stabiel in de tijd
	Epigenoom	DNA methylatie Histon modificaties Niet coderend RNA	Microarrays (5) Bisulfiet sequencing (1)	Continue gegevens Beïnvloed door tijd en blootstellingen (met gereduceerde plasticiteit)
	Transcriptoom	mRNA	Microarrays (5) RNA sequencing (9)	Continue gegevens Beïnvloed door tijd en blootstellingen Veel ruis in de metingen
	Proteoom	Proteïnes	Microarrays (5) Mass spectrometrie (5)	Continue gegevens Beïnvloed door tijd en blootstellingen
	Metabooloom	Kleine moleculen	Mass spectrometrie (5) NMR spectroscopie (4)	Continue gegevens Gestructureerde correlatie Sterk beïnvloed door blootstellingen
	Microbioom	Microbioom DNA	Sequencing (9)	Categorische/tel gegevens Gestructureerde correlatie Beïnvloed door tijd en blootstellingen

Figuur 3 Overzicht van de meest gangbare OMICs metingen (aangepast van Chadeau-Hyam et al. 2013). Deze technieken spelen een belangrijke rol bij het bepalen van het interne exposoom.

Stand der techniek

De huidige chemische sensor technologieën hebben nog niet de specificiteit en sensitiviteit om op betrouwbare wijze blootstelling aan stoffen op de werkplek te beme-ten[4]. Bijvoorbeeld, sensoren voor vluchtige organische stoffen (VOS) zijn beschikbaar maar tot op heden zijn er geen sensoren met een voldoende lage waarnemingsdrempel en voldoende onderscheidend vermogen voor toepassing in complexe blootstellingssituaties zoals deze in de industrie voorkomen [(Kumar et al., 2016). Voor het vaststellen van blootstellingen die in de vorm van deeltjes verschijnen, zoals bouwstof, zijn geminiaturiseerde optische deeltjestellers beschikbaar (Northcross et al., 2013). Een review van validatiestudies op de werkplek laat zien dat betaalbare optische deeltjestellers redelijk goed correleren met massa concentraties gemeten met gangbare duurdere instrumenten alhoewel de absolute waarden die ze leveren nog niet voldoende betrouwbaar zijn (Souzan

et al., 2016). Daarnaast is voor inzicht in de samenstelling van de deeltjes nog steeds afzonderlijke monsternamen en laboratorium analyse van dit monster nodig (IAHA, 2016). Daarom worden ook de duurdere real-time deeltjesteller momenteel alleen gebruikt om huidige filter gebaseerde methoden aan te vullen (IAHA, 2016). Een combinatie van sensoren die deeltjes met een hoge resolutie tellen voor het vaststellen van blootstellingspatronen met een geminiaturiseerde chemische analyse techniek voor het karakteriseren om welke type deeltjes het gaat, bijvoorbeeld silica of dieselrook, zou van grote waarde zijn voor toekomstige blootstellingskarakterisering.

Naast de ontwikkeling van geschikte sensoren zijn ook nieuwe technieken nodig voor het verzamelen, opslaan, opschonen en analyseren van sensor data. Het gebruik van (combinaties van) sensoren en andere databronnen leidt tot complexe datasets met (gecorrleerde) tijd-series

van data met variabele betrouwbaarheid. Om deze datastromen te kunnen combineren, kalibreren, analyseren en visualiseren zijn nieuwe analytische en statistische technieken nodig. Een uitdaging hierbij is om een transitie te maken van bestaande blootstellingsmodellen die tijd geïntegreerde schattingen (bijvoorbeeld 8-uurs gemiddelde concentratie over een werkdag) leveren, naar met sensor data verrijkte modellen met een veel hogere tijdsresolutie. Hierbij kunnen we van schattingen van blootstelling voor een werkdag(deel) gaan naar schattingen van blootstelling gedurende een bepaalde activiteit of handeling. Daarnaast kunnen we uitgaan van schattingen van een gemiddelde concentratie voor een populatie met vergelijkbare karakteristieken naar geïndividualiseerde schattingen gebaseerd op persoonlijke sensor data over de blootstelling of omstandigheden.

Hoe bepalen we het interne exposoom?

Het bepalen van het interne exposoom heeft als doel om de interne biologische effecten van het externe exposoom in kaart te brengen. Inzichten in de biologische respons van externe factoren kunnen helpen bij het beter begrijpen hoe een externe stressor zoals blootstelling aan chemische stoffen op de werkplek, kan leiden tot negatieve effecten op de gezondheid. Deze inzichten kunnen helpen bij de wetenschappelijke onderbouwing van mogelijke relaties tussen arbeidsgerelateerde blootstellingen en gezondheidseffecten. Indien zo'n relatie is aangetoond biedt dat mogelijkheden om vroegtijdig signalen te krijgen dat een ziekte zich aan het ontwikkelen is voordat de ziekte optreedt. Daarnaast kunnen meer accurate grens- en advieswaarden worden vastgesteld.

Naast het begrijpen van de biologische effecten kunnen gedetailleerde metingen van het interne exposoom ook gebruikt worden om specifieke veranderingen in het biologisch systeem op te sporen die indicatief zijn voor een bepaalde blootstelling. Recent onderzoek heeft bijvoorbeeld laten zien dat roken specifieke veranderingen achterlaat in methyliseren van DNA – hierbij worden zogeheten methylgroepen op het DNA afgezet of verwijderd die verantwoordelijk zijn voor de regulering van dat gen. Interessant is dat deze "afdrukken" voor een deel blijven bestaan zelfs wanneer men stopt met roken en daarbij als het waren een historische voetafdruk achterlaten in ons biologisch systeem (Guida et al., 2015).

Biomarkers worden al langer gebruikt als maat voor externe blootstelling of om interne biologische effecten van externe blootstellingen vast te stellen. Echter, tot nu toe gebruikte men vaak enkelvoudige biomarkers om bijvoorbeeld blootstelling te meten (bijv. een metaboliet in urine), of om vroege biologische effecten te meten (bijv. acetylcholinesterase remming). Met de opkomst van zogenaamde OMICs technologieën is het nu mogelijk om breed te kijken naar veranderingen in het biologisch systeem. Omics technologieën zijn technologieën die groepen biologische moleculen tegelijkertijd kwantifice-

ren en daarmee een bepaling geven van de structuur en het functioneren van het biologische systeem. Afhankelijk van wat er gemeten wordt, worden verschillende namen gebruikt, bijv. bij het meten van kleine moleculen (metabooloom), eiwitten (proteoom), transcriptie (transcriptoom), methylatie en microRNA (epigenoom), en het microbioom (microbiomics) (zie Figuur 3).

Stand der techniek

In de laatste paar jaar zijn de toepassingen van OMICs technologieën om het interne exposoom in werksituaties te meten toegenomen. Hoewel deze studies interessante uitkomsten geven moeten ze nog wel als exploratief worden beschouwd. In een studie onder aan benzeen blootgestelde werknemers is bijvoorbeeld met behulp van een transcriptoom (meten van RNA-moleculen) analyse bekeken of de biologische respons varieert met de hoogte van de benzeen blootstelling. Deze analyses laten duidelijk zien dat verschillende biologische systemen actief zijn bij lage en hoge benzeen blootstellingen. Dit geeft mogelijk inzicht in de vorm van de blootstellings-respons relatie van benzeen met gezondheidseffecten (McHale et al., 2008). Naast transcriptoom analyses zijn er recent ook een reeks studies gepubliceerd die met behulp van massa-spectrometrie de invloed van blootstellingen op de werkplek op het metabooloom (alle kleine moleculen) hebben onderzocht (Vermeulen, 2017). Een voorbeeld van het gebruik van deze techniek om de interne dosis en biologische consequentie van beroepsmatige blootstellingen te meten, is te vinden in de studie van Walker et al. (2016). In deze studie werd in een populatie van werknemers die beroepsmatig blootgesteld is aan trichloorethyleen (TCE), een industrieel ontvettingsmiddel, bekende en onbekende TCE-metabolieten in hun plasma geïdentificeerd. Vervolgens kon er een relatie gelegd worden tussen deze TCE-metabolieten en metabole processen die indicatief zijn voor twee bekende effecten van TCE: effecten op het immuunsysteem en effecten op de nieren. Deze studie laat zien dat met behulp van het meten van het metabooloom het mogelijk is om simultaan breed te screenen op markers van blootstelling en van gezondheidseffecten.

Er zijn echter nog wel wetenschappelijke uitdagingen die brede toepassingen in de weg staan. Biologische markers variëren over de tijd. Hierdoor kunnen belangrijke biologische effecten gemist worden omdat deze eerder of later op kunnen treden dan wanneer het biologische monster werd genomen. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat OMICs signalen weefsel of cel specifiek zijn. Meer inzicht in de vertaalbaarheid van de signalen tussen verschillende weefsels en wat men in bloed en urine hiervan nog kan meten zijn nodig. Een derde uitdaging is interpretatie van de hoeveelheid data op verschillende biologische niveaus (transcriptie, epigenetica, etc.) die wordt gegenereerd. Methoden voor het verwerken en analyseren van dergelijke hoog-dimensionale data moeten verder worden ontwikkeld. Naast uitdagingen op het vlak van de hoeveelheid en gevarieerdheid van de data, die ook bij het

externe exposoom spelen, is het modelleren van de complexe onderliggende biologische processen een uitdaging. Om deze complexe data beter te kunnen analyseren is integratie van biologische en toxicologische kennis nodig. Hierbij kan bekeken worden of de waargenomen effecten lijken op bekende biologische of toxicologische processen zoals beschreven in Adverse Outcome Pathways (AOPs) of Pathways of Toxicity (PoT). Dit zijn gestructureerde weergave van alle wetenschappelijke kennis over biologische processen die leiden tot een bepaald gezondheidseffect. Voor bepaalde gezondheidseffecten zijn deze AOPs reeds vastgesteld. Wanneer de geobserveerde effecten binnen een vastgestelde AOP voor een gezondheidseffect vallen, is dit een aanwijzing dat de externe factoren dit effect tot gevolg kunnen hebben gehad.

Het interne exposoom wordt momenteel vaak vastgesteld bij een beperkte groep personen en op één of enkele momenten waarbij biomateriaal verzameld wordt met invasieve technieken, zoals bloedafname. Voor het vaststellen van de variatie tussen personen en tussen momenten in de tijd zijn nieuwe technieken in opkomst die geschikt zijn voor non-invasieve en continue bepaling van interne biomarkers op grotere schaal. Voorbeelden hiervan zijn smartphone gebaseerde urine biomarker detectie (Kanchi et al., 2017.), pleisters voor het afnemen van onderhuids vocht, gecombineerd met zogenaamde 'lab-on-a-chip' technologie,³ en sensoren voor het vaststellen van biomarkers in uitademingslucht.⁴

Kansen voor preventie van beroepsziekten door stoffen

Door exposoom onderzoek kan meer inzicht verkregen worden in welke (combinaties) van blootstellingen onder welke omstandigheden (externe blootstellingspatronen en blootstellingsroutes, interne omstandigheden en individuele gevoeligheid) leiden tot interne (vroeg) effecten en ziekte. Dit biedt mogelijkheden voor preventie (zie Figuur 4):

- 1) Verbeterde inzichten in mechanismen en kwantitatieve blootstellings-respons informatie zullen bijdragen aan een verbeterde risico-beoordeling en meer accurate grens- en advieswaarden. Beleid en regulering worden hiermee meer data gedreven.
- 2) Daarnaast kunnen procedures en interventies gericht op reductie van blootstellingen op de werkplek worden geoptimaliseerd op basis van inzichten in relevante blootstellingsomstandigheden. Er kan bijvoorbeeld worden ingegrepen wanneer blootstelling aan stoffen een kritieke waarde nadert. Daarnaast biedt de ontwikkeling van non invasieve monitoring in combinatie met kennis over ziekteprocessen de mogelijkheid om in te grijpen wanneer interne biomarkers van blootstelling of effect kritieke waarden naderen. Geïdentificeerde vroege biomarkers van effect kunnen worden gebruikt in surveillance programma's waardoor bijvoorbeeld werknemers in een vroeg stadium van de ontwikkeling

van een werk gerelateerde aandoening geïdentificeerd en vervolgens begeleid kunnen worden.

- 3) De ontwikkeling en toepassing van sensoren en non-invasieve technieken die gedigitaliseerde real time blootstellingsdata leveren maakt ook het geven van real time feedback mogelijk. Werknemers of HSE managers kunnen worden gewaarschuwd wanneer een blootstellingsniveau de grenswaarden nadert waardoor op tijd ingegrepen kan worden. Door het gebruik van dergelijke technologie kunnen werknemers meer betrokken worden bij het meten en beheersen van blootstellingen op de werkplek. Het geeft ook de mogelijkheid om in real time het effect van nieuwe procedures of interventies te testen.

Voor een transitie van de conventionele meetmethoden voor stoffen naar bovengenoemde toepassingen is acceptatie van de nieuwe technieken en oplossingen door werkgever, werknemer en arbeidshygiënisten van belang. Hiervoor is toegepast onderzoek nodig in samenwerking met eindgebruikers zoals werkgevers, werknemers en arbeidshygiënisten. Daarnaast brengt het toepassen van technieken zoals persoonlijke locatiebepaling, bepaling van biomarkers en dergelijke wel privacy en andere ethische vraagstukken met zich mee. Het gaat dan om vragen als 'Wie heeft toegang tot welke data?' en 'Wat mag en kan bijvoorbeeld een werkgever met deze data doen?' 'Wil elke werknemer op de hoogte zijn van mogelijk beginnende ziekteprocessen in zijn lichaam?' Parallel aan de hierboven beschreven technische ontwikkelingen zal op deze vraagstellingen een antwoord gevonden moeten worden.



Figuur 4 Exposoom kennis en technologie bieden mogelijkheden voor preventie

³ <http://cmt.lcnwebdesign1.co.uk/>

⁴ <http://www.fujitsu.com/global/about/resources/news/press-releases/2016/0418-01.html>

Literatuur

- Chadeau-Hyam M, Campanella G, Jombart T, Bottolo L, Portengen L, Vineis P, Liquet B, Vermeulen RC. (2015) Deciphering the complex: methodological overview of statistical models to derive OMICS-based biomarkers. *Environ. Mol. Mutagen.*, 54 (7): 542-557.
- Guida F, Sandanger TM, Castagné R, Campanella G, Polidoro S, Palli D, Krogh V, Tumino R, Sacerdote C, Panico S, Severi G, Kyrtopoulos SA, Georgiadis P, Vermeulen RC, Lund E, Vineis P, Chadeau-Hyam M. (2015) Dynamics of smoking-induced genome-wide methylation changes with time since smoking cessation. *Hum. Mol. Genet.*, 24(8): 2349-2359.
- Huang F-C, Shih T-S, Lee J-F, Chao H-P, Wang P-Y. (2010) Time location analysis for exposure assessment studies of indoor workers based on active RFID technology. *J. Environ. Monitor.*, 12 (2): 514-523.
- IAHA (2016). The future of sensors: Protecting the Worker Health Through Sensor Technologies. IAHA: Fals Church, VA.
- Kanchi S, Sabela MI, Mdluli PS, Inamuddin, Bisetty K. (2017) Smartphone based bioanalytical and diagnosis applications: A review. *Biosens. Bioelectron.*, 102: 136-149.
- Kumar P, Skouloudis AN, Bell M, Viana M, Carotta MC, Biskos G, Morawska L. (2016) Real-time sensors for indoor air monitoring and challenges ahead in deploying them to urban buildings. *Sci. Total Environ.*, 560-561: 150-159.
- National Research Council (2012). Exposure Science in the 21st Century: A Vision and a Strategy. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/13507>.
- McHale C, Zhang L, Lan Q, Li Q, Hubbard A, Porter K, Vermeulen R, Shen M, Rappaport S, Yin S, Smith MT, Rothman N. (2008) Low-dose, occupational exposure to the leukemogen benzene induces robust changes in the blood transcriptome associated with altered immune system biology. *Blood*, 112 (11): 1207.
- Northcross AL, Edwards RJ, Johnson MA, Wang ZM, Zhu K, Allen T, Smith KR. (2013) A low-cost particle counter as a realtime fine-particle mass monitor. *Environ. Sci. Process Impacts*, 15 (2): 433-439.
- Sousan S, Koehler K, Thomas G, Park JH, Hillman M, Halterman A, Peters TM. (2016) Inter-comparison of low-cost sensors for measuring the mass concentration of occupational aerosols. *Aerosol. Sci. Technol.*, 50 (5): 462-473.
- Taubes G. Epidemiology faces its limits. *Science*, 1995. 269: 164-169.
- Tombez L, Zhang EJ, Orcutt JS, Kamlapurkar S, Green WMJ. (2017) Methane absorption spectroscopy on a silicon photonic chip. *Optica*, 4 (11): 1322-1325.
- Van Guldener V, Polder J, Jacquemijns M, Rikken M, Herremans J, Eysink P, Roels J. (2018) Als de batterij leegloopt - Over de gezondheid van lager opgeleiden en hun blootstelling aan gevaarlijke stoffen. In: essay-bundel 'Experts over preventie van beroepsziekten door stoffen', editors Houtman I, Steenbergen R, Fransman W, Pronk A. ISBN: 978-90-5986-488-7.
- Vermeulen R. (2017). The use of high-resolution metabolomics in occupational exposure and health research. *Ann. Work Expo. Health*, 61 (4): 395-397.
- Vermeulen RCH, Grobbee DE. (2017) In: Hoe zwaar is licht?, editors Rinnooy Kan A, Graaf de B., 342-345.
- Walker DI, Uppal K, Zhang L, Vermeulen R, Smith M, Hu W, Purdue MP, Tang X, Reiss B, Kim S, Li L, Huang H, Pennell KD, Jones DP, Rothman N, Lan Q (2016) High-resolution metabolomics of occupational exposure to trichloroethylene. *Int. J. Epidemiol.*, 45 (5):1517-1527.
- Wild CP. (2005) Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 14 (8): 1847-1850.

Dit artikel is gebaseerd op het hoofdstuk 'Exposoom: kansen voor meer effectieve preventie van beroepsziekten door stoffen' van Roel Vermeulen en Anjoeka Pronk uit de essay-bundel 'Experts over preventie van beroepsziekten door stoffen' (2018) onder redactie van Irene Houtman, Romy Steenbergen, Wouter Fransman en Anjoeka Pronk, dat door TNO is uitgegeven in het kader van het 'Maatschappelijk Programma Arbeidsomstandigheden' en is gefinancierd door het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid. ISBN: 978-90-5986-488-7, zie ook <https://www.arboportaal.nl/actueel/nieuws/2018/09/28/experts-over-preventie-van-beroepsziekten-door-stoffen>.