

An occupational DREAM. Development, evaluation and application of a DeRmal Exposure Assessment Method

Berna van Wendel de Joode¹

Samenvatting proefschrift

Promotiedatum: 28 oktober 2004

Promotie-instituut: Universiteit Utrecht

Dit proefschrift beschrijft de ontwikkeling, validatie en toepassing van een methode voor het karakteriseren van dermale blootstelling op de werkplek. Hoofdstuk 1 geeft achtergrondinformatie over het schatten van dermale blootstelling en beschrijft kort de doelstellingen en inhoud van het proefschrift. Het kwantitatief schatten van dermale blootstelling is ingewikkeld, en gevalideerde, generieke methoden voor het semi-kwantitatief schatten van dermale blootstelling bestaan vrijwel niet. De algemene doelstelling van dit proefschrift was daarom:

het ontwikkelen van een semi-kwantitatieve methode voor het schatten van dermale blootstelling. Deze methode moet in staat zijn dermale blootstelling aan chemische stoffen semi-kwantitatief te schatten binnen epidemiologisch en arbeidshygiënisch onderzoek in elke gegeven arbeidssituatie. De methode zou moeten dienen als: (i) een eerste karakterisering van dermale blootstellingsniveaus aan vloeistoffen, vaste stoffen, en dampen, resulterend in een rangschikking van taken en functie; (ii) een raamwerk voor meetstrategieën (bepalen wie, wat, en waar te meten); (iii) een uitgangspunt voor beheersmaatregelen; (iv) het schatten van dermale blootstellingsniveau's voor groepen of individuele werknemers binnen epidemiologisch onderzoek. Aanvullende doelstellingen van dit proefschrift waren het

¹ *Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS)*
Postbus 80176
3508 TD Utrecht
tel: 030 – 2535400
e-mail: bvanwendel@yahoo.com

bestuderen van: (i) de betrouwbaarheid van de methode; (ii) de nauwkeurigheid van de methode; (iii) de toepasbaarheid van de methode voor het identificeren van factoren die huidblootstelling beïnvloeden; en (iv) de toepasbaarheid van de methode voor het karakteriseren van huidblootstelling binnen een epidemiologisch onderzoek.

Hoofdstuk 2 beschrijft de methodologie van de ontwikkelde methode, genaamd DREAM (DeRmal Exposure Assessment Method). DREAM is gebaseerd op het theoretische model voor het karakteriseren van huidblootstelling, het zogenaamde 'Conceptual model'. Dit model beschrijft essentiële variabelen van huid en oppervlakteverontreiniging, en een consistent gebruik van zo'n model garandeert dat de meest relevante variabelen in aanmerking worden genomen in elke gegeven situatie.

DREAM bestaat uit een inventariserend en een evaluerend gedeelte. In het inventariserende gedeelte wordt op een systematische manier informatie over determinanten van huidblootstelling verzameld met behulp van een multiple-choice vragenlijst, die een arbodeskundige (bijv. arbeidshygiënist, epidemioloog, bedrijfsverpleegkundige) invult tijdens het observeren van een werknemer die een bepaalde taak verricht. De volgende determinanten van blootstelling worden onder andere meegenomen: kans (frequentie) en intensiteit van dermale blootstellingsroutes (emissie, overdracht en depositie); informatie over (beschermende) kleding; fysische en chemische eigenschappen van de stof waaraan huidblootstelling plaatsvindt, en het percentage van de werktijd dat een taak wordt uitgevoerd (blootstellingsduur). Elk antwoord van de vragenlijst komt overeen met een a priori toegekende blootstellingswaarde. Deze waarden stijgen en dalen volgens een logaritmische schaal.

In het evaluatiegedeelte wordt de aanwezigheid van een blootstellingsroute gewogen door de toegekende waarden te gebruiken in een algoritme, resulterend in numerieke schattingen van blootstellingsniveaus op zowel buitenkant van de kleding (potentiële huidblootstelling) en, na het meewegen van het beschermende effect van kleding, op de huid (feitelijke huidblootstelling). Schattingen, uitgedrukt in DREAM-eenheden¹, worden gegenereerd voor negen individuele lichaamsdelen (handen, onderarmen, bovenarmen, hoofd, voorkant torso, rug, onderbuik tot knieën onderbenen, en voeten). De som van de lichaamsdelen, gewogen naar lichaamsoppervlak, vormt de totale huidblootstelling. 'DREAM-eenheden' representeren de gemiddelde huidblootstelling van een gegeven lichaamsoppervlak, analoog met mg/cm² voor gemeten blootstellingsniveaus. Ook worden schattingen verschaft voor de drie eerdergenoemde blootstellingsroutes.

Naast de standaard DREAM-schattingen, waarin informatie ten aanzien van de concentratie actieve stof in het product waaraan blootstelling plaatsvindt (C), een categorische variabele is (puur [1], mengsel [0.3], residu [0.1]), worden alternatieve DREAM-schattingen berekend. De alternatieve DREAM-schattingen bevatten gedetailleerde informatie over de concentratie actieve stof (%ww) van het product waarvoor de blootstelling wordt geschat.

Hoofdstuk 3 behandelt de betrouwbaarheid en de nauwkeurigheid van DREAM. Sectie 3.1 beschrijft de betrouwbaarheid van de methode, hetgeen werd geëvalueerd door (i) de overeenstemming tussen observatoren te bestuderen, (ii) het effect van individuele observatoren op de schattingen van huidblootstelling op taakniveau te bepalen, en (iii) de overeenstemming tussen observatoren te bestuderen ten aanzien van de rangschikking van lichaamsdelen volgens hun niveau van blootstelling.

Vier projecten werden uitgevoerd waarin in totaal 29 observatoren (voornamelijk arbeidshygiënist) werden gevraagd om DREAM in te vullen terwijl zij, tegelijkertijd, werknemers observeerden. De werknemers voerden diverse taken uit en ondervonden dermale blootstelling aan vloeistoffen, vaste stoffen en dampen.

De binnen-klasse correlatie coëfficiënten varieerden van 0,68 tot 0,87 voor schattingen van totale huidblootstelling, hetgeen wijst op een goede tot excellente overeenstemming tussen observatoren. Het effect van individuele observatoren op schattingen van dermale blootstelling op taak niveau, werd bepaald met behulp van gemengde lineaire regressie modellen. De modellen bevatten log-getransformeerde DREAM-schattingen als verklarende variabele: 'taak', 'bedrijf/afdeling' en de interactie van 'taak' en 'bedrijf/afdeling' als vaste effecten; en observator als een willekeurig effect. Door de voor de taken voorspelde bèta's te exponeren werden geometrische gemiddelden van de DREAM-schattingen bepaald. Door het voorspelde intercept voor elke observator te exponeren, werd voor elke observator een vermenigvuldigingsfactor geschat.

Het effect van individuele observatoren op de DREAM-schattingen op taakniveau was relatief klein, omdat de maximaal voorspelde gemiddelde vermenigvuldigingsfactor van observatoren slechts een factor 2 was, terwijl de voorspelde geometrische gemiddelden van DREAM-schattingen voor taken varieerden van 0 tot 1226. Geen van de voorspelde vermenigvuldigingsfactoren voor observatoren verschilde significant van 1 (t-test, $\alpha=0,05$). De overeenkomst tussen observatoren voor het rangschikken van de hoogte van huidblootstelling van negen lichaamsdelen was redelijk tot goed, omdat mediane waarden van Spearman correlatie coëfficiënten varieerden van 0,29 tot 0,93. Concluderend, de toepassing van de DREAM-methode bleek te resulteren in reproduceerbare resultaten voor een breed scala aan taken met huidblootstelling aan vloeistoffen, vaste stoffen, en dampen.

In het onderzoek beschreven in Sectie 3.2 werd de nauwkeurigheid van de methode onderzocht door DREAM-schattingen te vergelijken met kwantitatieve blootstellingsmetingen op de huid en kleding op verschillende arbeidsplekken. Binnen zes projecten, observeerden arbeidshygiënist werknemers die een bepaalde taak uitvoerden en vulden de DREAM-vragenlijst in. De blootstelling aan chemische stoffen van de werknemers werd gelijktijdig kwantitatief gemeten op de huid of op de kleding. DREAM-schattingen werden vergeleken met de meetresultaten door Spearman correlatie coëfficiënten te berekenen op taakniveau en voor individuele meetpunten. Daarnaast, werden gemengde lineaire regressiemodellen gebruikt om de relatie te bepalen tussen log-getransformeerde DREAM-schattingen en de variabiliteit in log-getransformeerde gemeten

blootstellingsniveaus tussen taken, tussen werknemers en van dag-tot-dag.

De over het geheel genomen goede nauwkeurigheid van DREAM impliceert dat DREAM succesvol kan worden toegepast (i) binnen verschillende industrieën, (ii) gebruikt kan worden voor het ruw schatten van blootstellingsniveaus en (iii) het vergelijken van deze niveaus tussen industrieën. Binnen industrieën en bedrijven resulteerde de methode in DREAM-schattingen die redelijk correleerden met gemeten blootstellingsniveaus (Spearman's r : 0,0 – 0,8, mediaan 0,4), en 10 to 70% van de totale variantie in gemeten blootstelling verklaarden. Voor blootstelling op de kleding correleerden alleen de *alternatieve* DREAM-schattingen met gemeten niveaus van blootstelling. De categorisering van de concentratie van de actieve stof die van belang was, leek de dermale blootstelling voor lage concentraties te overschatten. Het heeft daarom de voorkeur om in het algoritme gedetailleerde informatie op te nemen over de concentratie van het actieve stof waarvoor de blootstelling wordt geschat, in het product waaraan de dermale blootstelling plaatsvindt.

De nauwkeurigheid van de DREAM-schattingen binnen de onderzoeken varieerde, voornamelijk door verschillen in de variabiliteit in blootstellingsniveaus tussen taken uitgevoerd op de diverse werkplekken. Voor (groepen) werknemers met weinig contrast in gemeten dermale blootstelling [bijv. tussen-taak variantie (S_{2TASK}) minder dan 1,0 of verschillen in gemiddelde blootstellingsniveaus minder dan een factor 5] zullen de schattingen voor dermale blootstelling verkregen met DREAM slechts een klein deel van de variabiliteit in blootstellingsniveaus tussen taken verklaren. In dit geval is het beter om de dermale blootstelling kwantitatief te meten omdat de DREAM-schattingen weinig informatief zijn.

In hoofdstuk 4, werd DREAM toegepast binnen een explorerend epidemiologisch onderzoek naar de relatie tussen huidblootstelling aan semi-synthetische koel- en snijemulsies (SMWF) en dermatitis bij metaalbewerkers. Sectie 4.1 beschrijft het gebruik van DREAM voor het identificeren van factoren die huidblootstelling aan SMWF beïnvloeden en voor het groeperen van werknemers op basis van hun blootstellingsniveaus in vergelijking tot kwantitatieve blootstellingsmethoden (surrogaat huid techniek en fluorescerende tracer methode). Een dwarsdoorsnede onderzoek werd uitgevoerd bij vier metaalverspanende afdelingen van een vrachtwagen fabriek, om de niveaus van dermale blootstelling op handen, onderarmen en gezicht, en luchtblootstelling aan SMWF te schatten voor werknemers die metaalbewerkingsmachines bedienden. Hoewel verschillen werden gevonden ten aanzien van de variabiliteit in dermale blootstellingsniveaus tussen groepen binnen groepen (d.w.z. tussen werknemers) en van dag-tot-dag, waren de geïdentificeerde determinanten van dermale blootstelling vrijwel hetzelfde voor de drie methoden. Voor luchtblootstelling konden geen determinanten van blootstelling worden geïdentificeerd en de blootstellingsniveaus varieerden bijna uitsluitend van dag-tot-dag.

Voor het groeperen van werknemers voor het epidemiologische onderzoek naar dermatitis bleken de VITAE-methode en de DREAM-methode het meest informatief te zijn. De contrasten

in blootstelling tussen, en binnen groepen, zoals gemeten met de surrogaat huid methode waren niet erg informatief, omdat met deze methode geen tussen-werknemers variantie kon worden waargenomen. De observationele semi-kwantitatieve DREAM-methode bleek het meest efficiënt te zijn voor het groeperen van de werknemers als de aanvullende inspanning en kosten dat het gebruik van de VITAE methode met zich meebrengt in aanmerking werden genomen.

Sectie 4.2 beschrijft een explorerend epidemiologisch onderzoek naar de relatie tussen de blootstelling aan SMWF bij metaalbewerkers en dermatitis, waarbij de werknemers werden ingedeeld op basis van hun dermale blootstelling zoals beschreven in Sectie 4.1. Het onderzoek had als doelstellingen: (1) het evalueren van twee vragenlijsten om dermatitis te schatten (2) het onderzoeken van een mogelijke blootstellings-effect relatie tussen dermale blootstelling aan SMWF en dermatitis.

Een dwarsdoorsnede onderzoek naar dermatitis werd verricht bij 80 metaalbewerkers en 67 referenten. We pasten twee zelf-in-te-vullen vragenlijsten toe om dermatitis te schatten: een traditionele vragenlijst over huidklachten en een huidscreeningslijst met foto's van de huid van personen met toenemende mate van dermatitis. Om de nauwkeurigheid van de vragenlijsten te bepalen, onderzochten twee dermatologen de handen van de werknemers in een deel van de onderzoekspopulatie.

De vragenlijsten lieten verschillende resultaten zien voor het schatten van dermatitis ten op zichte van de klinische beoordelingen. De traditionele vragenlijst had een relatief hoge sensitiviteit (0.86) maar slechts een matige specificiteit (0.64), de huidscreeningslijst had een lage sensitiviteit (0.36) en een relatief hoge specificiteit (0.84). De huidscreeningslijst leek de ernstigere gevallen van dermatitis te detecteren in vergelijking tot de traditionele vragenlijst, en liet een blootstellings-effect relatie zien tussen huidblootstelling aan SMWF en het voorkomen van dermatitis op handen, onderarmen, en gezicht.

De huidscreeningslijst lijkt meer geschikt te zijn voor het besturen van de relatie tussen blootstelling aan SMWF en dermatitis binnen epidemiologisch onderzoek, vanwege de hogere specificiteit, resulterend in minder fout-positieven. Het wordt aanbevolen om het onderzoek te herhalen in een grotere populatie.

De algemene conclusie is dat DREAM een veelbelovende, betrouwbare methode lijkt te zijn voor het schatten van huidblootstelling voor groepen van werknemers met contrasterende blootstellingsniveaus (bijv. $S^2 > 1,0$) binnen epidemiologisch onderzoek met een prospectief of dwarsdoorsnede karakter. Voor minder contrasterende blootstellingsniveaus wordt de voorkeur gegeven aan het verrichten van kwantitatieve metingen, omdat in deze gevallen DREAM slechts voor een klein gedeelte de variabiliteit in dermale blootstellingsniveaus tussen taken zal verklaren. Binnen de arbeidshygiëne kan DREAM worden gebruikt om een raamwerk te verkrijgen voor meer gedetailleerde kwantitatieve meetstrategieën. De methode kan ook worden gebruikt om een basis te vormen voor beheersmaatregelen, omdat het gebruik van de methode factoren die huidblootstelling beïnvloeden identificeert en inzicht verschaft in routes van dermale blootstelling.