

Afleiden advieswaarden en gezondheidsbewaking bij inhalatoire blootstelling aan allergenen

Verlag van de bijeenkomst van de Nederlandse Vereniging voor Toxicologie sectie arbeidstoxicologie en de Contact Groep Gezondheid en Chemie, 13 maart 2008

Teake Pal¹, Wil ten Berge² en Nicole Palmen³,

Programma

T. Smid, Gezondheidsraad:	Normering van allergenen. Toelichting op het rapport van de Gezondheidsraad.
D. Heederik, IRAS Utrecht:	De betekenis van arbeidsepidemiologisch onderzoek bij de risicoschatting van allergenblootstelling.
F. Kuper, TNO Zeist:	De betekenis van dierexperimenteel onderzoek bij de risicoschatting van allergenblootstelling.
F. van Rooy, NKAL/IRAS Utrecht:	Gezondheidsbewaking bij blootstelling aan allergenen van een hoog-moleculgewicht. Praktijkvoorbeelden meelstof en enzymen.
G. Doekes, IRAS Utrecht:	De rol van immunologisch bloedonderzoek in de monitoring van beroepsallergie voor laag-moleculaire verbindingen. Voorbeeld: isocyanaten.

Inleiding

Inhalatoire blootstelling aan allergenen op de werkplek kan al bij zeer lage concentraties tot gezondheidseffecten leiden. Dit roept de vraag op of er voor allergenen wel no-effect levels zijn vast te stellen waaruit grenswaarden afgeleid zouden kunnen worden. Wanneer dit niet mogelijk blijkt te zijn: welke consequenties moet dit dan hebben voor de normstelling? Moet er voor allergenen een systeem van normering met risicogetallen ontwikkeld worden? Hoe komen we aan de benodigde gegevens voor de risicoschatting? Welke rol is hierbij weggelegd voor het epidemiologisch onderzoek resp. dierexperimenteel onderzoek? Wat moet overigens het kritisch effect zijn: sensibilisatie of klachten? Welke consequenties zijn er voor de gezondheidsbewaking van de werknemers wanneer ook lage niveaus van blootstelling nog een zeker risico op sensibilisatie met zich meebrengen?

Een antwoord op al deze vragen is te vinden in een rapport

¹ bedrijfsarts NCvB, email: t.m.pal@amc.uva.nl

² toxicoloog Santoxar: wtberge@planet.nl

³ arbeidstoxicoloog/hygiënist Encare Arbozorg, email: nicole.palmen@encare.nl

van een commissie van de Gezondheidsraad van 13 maart 2008 (Gezondheidsraad, 2008). Het is geen toeval dat ook de CGC-NVT bijeenkomst op 13 maart 2008 georganiseerd was om de voornaamste conclusies uit dit rapport te presenteren. Daarnaast gaven een aantal ervaren onderzoekers hun visie op risicoschatting en gezondheidsbewaking bij allergenblootstelling.

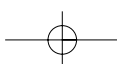
Tjabe Smid, voorzitter van de commissie van de Gezondheidsraad over normering van allergene stoffen, schetste het belang van zorgvuldig omgaan met deze stoffen. Jaarlijks worden in ons land ca. 300.000 werknemers hieraan inhalatoir blootgesteld. Beroepsastma, dat hierdoor kan ontstaan, is een van de meest voorkomende beroepsziekten door blootstelling aan stoffen. Het advies van de Gezondheidsraad gaat over algemene principes. Belangrijke stappen in de ontwikkeling van beroepsastma zijn blootstelling, sensibilisatie en tenslotte astmatische klachten. Sensibilisatie is het kritische effect. Theoretisch verwacht men dat er een drempelwaarde van blootstelling is, waaronder geen sensibilisatie optreedt, maar deze is vaak niet waar te nemen. In dat geval is het beter een referentiewaarde te definiëren in relatie tot de kans op sensibilisatie. Bij het vaststellen van de grootte van de referentiewaarde spelen een rol:

- Gezondheidskundige overwegingen
- Economische en operationele overwegingen
- Achtergrondprevalentie

Mogelijkheden voor preventie in de verschillende fasen in de ontwikkeling tot astma zijn:

- Oorzaak wegnemen, blootstelling voorkomen.
- Ziekte in asymptomatische fase opsporen, dat is in de fase van sensibilisatie.
- Ziekte in de vroegsymptomatische fase opsporen

Omdat het dus vaak niet mogelijk zal zijn om tot veilige blootstelling te komen, zal de gezondheidsbewaking zich idealiter moeten richten op het signaleren van sensibilisatie zonder dat er sprake is van klachten. Bij deze vorm van screening dienen wel de criteria van Wilson en Jungner (1968) in acht te worden genomen. Een probleem wat dan opdoemt is dat er in de praktijk lang niet altijd geschikte testen voor het aantonen van sensibilisatie beschikbaar zijn en er verder ook nog onvoldoende inzicht is in de kosten





effectiviteit van screening in deze situatie.

Er is dan ook behoefte aan onderzoek naar:

- Blootstelling-responsrelaties, vooral bij lage blootstelling
- Ontwikkeling van meetmethoden voor blootstelling
- Ontwikkeling van betrouwbare immunologische testen
- Evaluatie gezondheidswinst door screening.

Kort samengevat luidt het advies van de Gezondheidsraad:

- Sensibilisatie is het kritische effect.
- Grenswaarden gebaseerd op drempels hebben de voorkeur
- Referentiewaarden gebaseerd op de kans op sensibilisatie als alternatief
- Screening kan zinvol zijn, afhankelijk van geschikte testen.

Dick Heederik, hoogleraar risicoanalyse beroepsmatige blootstelling (IRAS Universiteit Utrecht) en epidemioloog/arbeidshygiënist, benadrukte de bijdrage van de epidemiologie aan de risico evaluatie van beroepsgebonden allergie en astma. Hij gaf een overzicht van de ervaringen met inhalatie allergenen met een hoog moleculair gewicht (eiwitten $M_w > 5000$ = HMW) en laag moleculair gewicht (di-isocyanaten = LMW). Alle stoffen met een sensibiliserende werking veroorzaken pas na een zekere blootstellingsperiode (maanden) ademhalingsklachten (latente periode).

Voorbeelden van HMW-allergenen zijn:

- Tarwe meel (40 water oplosbare antigenen)
- Alfa-amylase uit *Aspergillus niger* (3 soorten)
- Eiwitten in urine van proefdieren

Werknemers met een atopie blijken vaker en na een kortere latente periode luchtwegklachten door blootstelling aan HMW-stoffen te ontwikkelen dan werknemers zonder atopie. De luchtwegklachten zijn bij hen in het algemeen ook ernstiger. De ernst van de luchtwegklachten neemt met de duur van de blootstelling verder toe. De ernst van het astma wordt onder meer vastgesteld met een toets op bronchiale hyperreactiviteit, dat wil zeggen de gehaalde dosis methacholine werd bepaald, die het volume lucht, dat in één seconde met kracht kan worden uitgeademd, met 20% verminderde. De bronchiale reactiviteit was bij gesensibiliseerde werknemers sterker dan bij niet gesensibiliseerden.

Met het voorbeeld van tarwe meelstof werd uitgelegd hoe men op basis van epidemiologisch onderzoek een referentiewaarde voor een inhalatie allergen kan afleiden. Uit de gegevens over de dosis-respons relatie van tarwe meelstof kan geen drempelwaarde afgeleid worden, maar wel kan de concentratie geschat worden die gerelateerd is met 0,1 - 1 of 10 % prevalentie van sensibilisatie. Om tot een referentiewaarde te komen is een onzekerheidsfactor van 2 toegepast om rekening te houden met het variërende gehalte van allergenen in tarwe meelstof.

De eindconclusies van de presentatie waren:

- Er bestaan blootstelling-respons relaties voor

allergenen.

- Epidemiologisch onderzoek is relatief efficiënt vanwege het nauwe tijdsverschil tussen blootstelling en ziekte in het geval van allergene stoffen.
- De resultaten van epidemiologisch onderzoek zijn bruikbaar voor risico-evaluatie, maar er dient dan wel overeenstemming te zijn over het te gebruiken allergen assay.
- Allergenen testen met monoclonale antilichamen zijn steeds meer beschikbaar.

Frieke Kuper, toxicologisch patholoog bij TNO, besprak de mogelijkheden van dierexperimenteel onderzoek om van een laagmoleculaire stof de allergene werking op de luchtwegen te verkennen. In dit kader vroeg ze zich af of onderscheid tussen huidcontact en inademing wel verstandig is. Allergie is een twee stappen proces, eerst de niet-klinische sensibilisatie en dan de klinische provocatie (elicitering). Het is in principe een systemisch proces, dat via verschillende opname routes kan worden geïnitieerd. Op grond van waarnemingen bij de mens spelen Th1-lymfocyten een grote rol bij huidsensibilisatie en Th2-lymfocyten bij luchtwegallergie.

In proefdieren blijken niet alle opname routes even effectief om via het mechanisme van de Th2-lymfocyt te sensibiliseren, want juist de bovenste luchtwegen en de maag en darmen hebben een goed ontwikkeld immunologisch systeem om tolerantie te induceren. Deze routes hebben geen sterke mechanische barrière zoals de huid en alles is erop gericht ontstekingen te voorkomen. De benodigde dosis chemisch allergen op de huid voor het mechanisme via de Th2-lymfocyt is 3 tot 30 maal hoger dan die voor het Th1-mechanisme (vooral morsen op de huid lijkt dan een relevant risico voor (luchtweg)sensibilisatie via het Th2-mechanisme voor de mens). Hoge concentraties in de luchtwegen bij proefdieren (Th2-mechanisme) zijn echter moeilijk te bereiken door de irriterende werking van een stof. In geval van het Th1-mechanisme is blootstelling van proefdieren via zowel de huid als de luchtwegen een geschikte methode om proefdieren te sensibiliseren.

Om aan te tonen, dat zowel dermale als inhalatoire blootstelling relevant is, werden de resultaten getoond van de zogenaamde local lymph node assay in muizen via zowel dermale als inhalatoire blootstelling aan een aantal laagmoleculaire allergenen. Via beide routes bleken de stoffen te sensibiliseren. De dermale en inhalatoire sensibiliserende dosis waren in dezelfde orde van grootte, alleen bleek de rangorde van de verschillende stoffen bij sensibilisatie via de huid in vergelijking tot die via de luchtwegen niet dezelfde te zijn. Ook was het mogelijk kwantitatieve verschillen te laten zien in de allergene potentie.

De relevantie voor de mens is dat sensibilisatie van de mens getest kan worden op de aanwezigheid van specifieke IgE-antilichamen in het bloed onafhankelijk van de route van





blootstelling. Luchtwegallergie via het Th2-mechanisme kan ook getest worden met de provocatietest in de huid (huid-priktest), ook in afwezigheid van huidreacties op de werkvloer. Er lijkt geen logisch argument te zijn om huidcontact en inademing van allergene stoffen als afzonderlijke verschijnselen te onderzoeken. Ook de huid moet beschermd worden, al lijkt dit vooral relevant voor laagmoleculaire allergenen.

Er is een proefdier dat qua inductie van luchtwegallergie via het Th2-mechanisme op de mens lijkt, nl. de Brown Norway rat. De mate van sensibilisatie en de longfunctie afname door inhalatoire blootstelling aan een stof als trimellitine anhydride lijken bij dit proefdier erg veel op de bevindingen bij beroepsmatig blootgestelde werknemers. Op grond hiervan zou het mogelijk kunnen zijn om grenswaarden vast te stellen voor zowel sensibilisatie als provocatie, zowel via huidcontact als inhalatoire blootstelling.

In het kader van de recente Europese wetgeving REACH bestaat er geen gevalideerde test op luchtwegsensibilisatie. Het is alleen mogelijk stoffen te onderzoeken op allergisch contact eczeem in de local lymph node assay in muizen of in de guinea pig maximization test. Het advies is, om stoffen, die allergen zijn voor de huid, niet alleen alle huidcontact, maar ook iedere inademing te vermijden.

Frits van Rooy, bedrijfsarts en werkzaam bij NKAL (Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen) presenteerde een gezondheidsbewakingssysteem waarmee werknemers met een verhoogd risico op het hebben of krijgen van werkgerelateerde luchtwegallergieën vroegtijdig kunnen worden opgespoord. Door middel van een gevalideerde vragenlijst worden werknemers met een verhoogd risico gedetecteerd, waarna zij worden doorverwezen voor specialistisch poliklinisch onderzoek resulterend in een individueel advies. Deze manier van werken maakt het mogelijk dat grote groepen werknemers op een efficiënte wijze worden gescreend met een geringe kans op valsnegatieven. Door het op deze wijze vroegtijdig signaleren van gesensibiliseerden kan progressie van luchtwegklachten ten gevolge van beroepsmatige blootstelling worden beheerst. Het gezondheidsbewakingssysteem werd zowel uitgewerkt voor beroepsmatige blootstelling aan vloeibare wasmiddelen (bevatten enzymen) als voor bakkers (blootstelling aan tarwe en enzymen).

Voorbeeld wasmiddelenfabrikant

Met behulp van een semi-kwantitatieve inschatting van de hoogte van de blootstelling aan enzymen door de arbeidshygiënist, werden de werknemers van de wasmiddelenfabrikant ingedeeld in 3 blootstellingsgroepen (n=109). De Odd's Ratio van gemelde gezondheidsklachten was significant hoger in de midden en hoogst blootgestelde groep ten opzicht van de laagst blootgestelde groep werknemers. Bij bijna alle werknemers werd het bloed onderzocht op de aanwezigheid van antilichamen tegen de betreffende enzymen; 14% (n=15) van de werknemers bleek gesensibiliseerd

te zijn. De gesensibiliseerde werknemers bevonden zich voornamelijk in de midden en hoogst blootgestelde groep en werden uitgenodigd voor poliklinisch onderzoek. Zes werknemers bleken bronchiaal hyperreactief en bij 2 werknemers werd een beroepsziekte (rhinoconjunctivitis en beroepsastma) vastgesteld. Het beheersen van de blootstelling aan enzymen samen met het regelmatig uitvoeren van vragenlijst- en bloedonderzoek bij blootgestelde werknemers kan voorkomen dat meer mensen ziek worden.

Voorbeeld bakkers

Een gezondheidsbewakingssysteem voor bakkers bestond uit vragenlijstonderzoek (n=3324), waarna de kans op sensibilisatie voor tarwe en/of amylaseallergenen werd berekend met behulp van een diagnostisch model. Vervolgens werden de bakkers ingedeeld een laag, midden of hoog risicogroep. Werknemers met een laag risico op sensibilisatie krijgen opnieuw de vragenlijst toegestuurd tijdens het volgende periodiek onderzoek; werknemers met een midden- of hoog risico werden doorverwezen naar de bedrijfsarts (n=1292) waarna 184 bakkers werden doorverwezen naar de polikliniek. Hier werd gecontroleerd of de bakkers waren gesensibiliseerd en werd vastgesteld of sprake was van een beroepsallergie cq. beroepsastma. Tot slot werden de bakkers terugverwezen naar de arbodienst, waar een traject van reïntegratie werd opgestart voor bakkers die niet meer aan tarwe en/of amylaseallergenen mochten worden blootgesteld, en voor de andere bakkers maatregelen werden voorgesteld ter verlaging van de blootstelling.

Gert Doekes, onderzoeker immunologische methoden bij IRAS Utrecht, presenteerde de resultaten van een dwarsdoornedeonderzoek bij verfspuiters, blootgesteld aan laagmoleculaire allergenen (i.e. diisocyanaat HDI).

Diisocyanaten kunnen immunologisch beroepsastma veroorzaken. Het achterliggende mechanisme bestaat uit de vorming van een covalente binding tussen diisocyanaten (NCO-groep) en een lichaamseigen macromolecuul, waardoor een hoog-moleculair hapteen-carrier complex ontstaat, waartegen het lichaam een immuunrespons begint. Ten behoeve van het verfspuitersonderzoek werd de blootstelling (vooral aan HDI-oligomeren) in kaart gebracht, werden de werknemers gevraagd een vragenlijst gezondheidsklachten in te vullen en werden IgE en IgG tegen HDI bepaald in het bloed van de verfspuiters. Daarnaast kregen een aantal verfspuiters een methacholine provocatie test en spirometrie. De resultaten tonen aan dat astma- en COPD-achtige symptomen significant meer voorkomen bij de verfspuiters ten opzichte van kantoorpersoneel. Minder duidelijk is de voorspellende waarde van specifiek IgE en IgG tegen HDI in bloed van de verfspuiters in relatie tot de aanwezigheid van luchtwegklachten. Een ander immunologisch mechanisme (wellicht cellulair) kan aan het ontstaan van diisocyanaat gerelateerde luchtwegklachten ten grondslag liggen.

Op het eind van het symposium ontspon zich een levendige discussie. Zo werd het door de gezondheidsraad gekozen



kritisch effect, i.e. sensibilisatie, bediscussieerd.

Sensibilisatie is weliswaar geen gezondheidsprobleem en geeft een toestand aan, maar is wel een biologisch effect dat de kans op het ontwikkelen van een allergie sterk verhoogt. Op de vraag welke test het beste gebruikt kan worden om te onderzoeken of iemand allergisch is kan geen algemeen antwoord worden gegeven omdat de test altijd afhankelijk is van het allergeen waaraan men wordt blootgesteld. Voor een aantal allergenen zijn goede testmethoden beschikbaar: proefdierallergenen, bakkersmeel en latex. Voor isocyanaten zijn assays beschikbaar, maar deze hebben een lage validiteit. De dagvoorzitter, Marcel Van Raaij, poneerde de stelling dat als we goed in staat zijn om een gevoelige groep (bijv. atopici) te detecteren middels een aanstellingskeuring, we deze groep kunnen uitsluiten van werkzaamheden waar met sensibiliserende stoffen (HMW-allergenen) wordt gewerkt, en hiermee het probleem beheerst zou kunnen worden. Deze stelling werd verworpen omdat ook niet atopici gesensibiliseerd kunnen worden en gezondheidseffecten kunnen krijgen en niet iedere atopicus klachten gaat ontwikkelen. Selectie van werknemers kan hiermee niet goed verdedigd worden. Vervolgens werd de mogelijkheid tot het vaststellen van risicogetallen bediscussieerd. Er zijn relatief veel humane data beschikbaar van hoog-moleculaire allergenen, maar niet van laag-moleculaire. Voor de laag-moleculaire allergenen zijn we afhankelijk van proefdieronderzoek en zal extrapolatie moeten plaatsvinden naar de mens. Tot slot werd gevraagd naar het effect op onderzoeksresultaten van een veranderende samenstelling van de beroepsbevolking en gewijzigde werkmethoden. Omdat de samenstelling van de onderzoeksgroepen in de literatuur waarop het rapport van de gezondheidsraad is gebaseerd vergelijkbaar is met de huidige situatie, neem je dit automatisch mee in het advies.

Normstelling voor blootstelling aan allergenen blijkt een onderwerp te zijn, dat de nodige discussie oproept. Die discussie zal ook na het verschijnen van dit rapport niet verstommen omdat ook tijdens de peiling na afloop van de bijeenkomst, een grote meerderheid van de aanwezigen niet verwacht dat er snel grenswaarden voor allergenen gaan verschijnen.

Literatuur

Gezondheidsraad. Preventie van werkgerelateerde luchtwegallergieën. Advieswaarden en periodieke screening. Den Haag: Gezondheidsraad 2008; Publicatienummer 2008/03.