

Het tijdraam bij grenswaarden voor beroepsblootstelling

Verslag van de bijeenkomst van de Nederlandse Vereniging voor Toxicologie (NVT) sectie arbeidstoxicologie en de Contact Groep Gezondheid en Chemie (CGC), 12 maart 2009

Teake Pal¹ en Wil ten Berge²

Programma:

Rob Bos	Inleiding en mechanistische beschouwing. Kunnen we stoffen waarbij accumulatie optreedt anders gaan benaderen?
Wil ten Berge	De carcinogeniteit van butadien in relatie tot blootstellingsduur. Wat is het best passende tijdraam voor de grenswaarde van deze stof?
Liesbeth Preller	Beoordelen van piekblootstelling aan oplosmiddelen. Welke maat hanteren?
Lex Burdorf	Asbest: Latentietijd bij het optreden van mesotheliom. Kan de latentietijd verdisconteerd worden in een tijdraam voor blootstelling?
Aldert Piersma	Beoordeling van de reprotoxiciteit van chemische stoffen. De centrale plaats van de blootstellingsperiode in de reproductiecyclus

Inleiding

Grenswaarden voor beroepsblootstelling bestaan normaliter uit een concentratie in de werkatmosfeer gekoppeld aan een middelingstijd. De middelingstijd refereert aan de duur waarvoor de gemiddelde concentratie geldt (= het tijdraam). Voor beroepsblootstelling zijn er 2 verschillende tijdramen in gebruik:

- tijdgewogen gemiddelde over 8-uur (= TGG 8-uur),
- tijdgewogen gemiddelde over 15-min (= TGG 15-min)

Maar soms schiet dit concept te kort. Bijvoorbeeld voor stoffen waarbij piekblootstelling relevant is. In weer andere gevallen is er een bepaalde blootstellingsduur nodig voordat er een effect optreedt. En epidemiologen gebruiken vaker een ruimer tijdraam, zoals jaargemiddelde concentratie of de cumulatieve blootstelling (= jaargemiddelde concentratie * aantal jaren blootstelling) als maat voor blootstelling aan stoffen met een chronische toxiciteit. Bij reproductietoxische stoffen kan het moment waarop

tijdens de zwangerschap de blootstelling plaatsvindt bepalend zijn voor het optreden van het effect. Tot slot is er het verschijnsel van de latentietijd, de tijd die na het begin van de blootstelling nodig is voordat de effecten zichtbaar wor-

den en hierna in de tijd kunnen gaan toenemen.

Hoe moet de arbeidstoxicoloog een blootstelling aan een stof op de werkplek beoordelen als de twee gebruikelijke tijdramen niet passen? Als er bijvoorbeeld informatie is over een afwijkend werkingsmechanisme waardoor piekblootstelling verantwoordelijk is voor de effecten? Een TGG van 1 minuut hanteren of misschien een TGG 10-sec? Of als er een lifetime gemiddelde concentratie bij proefdieren is vastgesteld, zoals bij carcinogenen het geval is? Moet deze als TGG 40-jaar worden gehanteerd? Verandert het tijdraam bij een latentietijd? En welk tijdraam gebruiken als er sprake is van een gevoelige periode, zoals bij reprotoxiciteit? Nu het vaststellen van grenswaarden voor beroepsblootstelling een private aangelegenheid is geworden, is het mogelijk een stap vooruit te doen en haar beter af te stemmen op het toxicologisch relevante tijdraam. Voldoende aanleiding voor de sectie Arbeidstoxicologie van de NVT om op de CGC bijeenkomst van 12 maart 2009 de verschillende aspecten van dit onderwerp via een serie inleidingen te belichten. Zij voelde zich daarin duidelijk gesteund met een opkomst van ruim 100 mensen.

De algemene inleiding op het thema werd verzorgd door **Rob Bos** (UMC St Radboud Nijmegen).

Hij deed dit door uit te gaan van de toxicokinetiek en toxicodynamiek in relatie tot het optreden van effecten. Het daadwerkelijke toxische effect is uiteindelijk het gevolg van een reactie van de stof met een receptor of ander biomolecuul. Voordat dit tot stand komt bestaat de mogelijkheid van verlies door renale of metabole klaring en herstel tijdens de interactie met de receptor. Verlies door kinetiek en herstel tijdens de dynamiek zijn feitelijk de determinanten van de aanvaardbare blootstelling.

Bij persistente stoffen zal door lipofiliteit en de geringe biotransformatie nauwelijks renale en meta-bole klaring plaatsvinden met als gevolg accumulatie. Treedt door de stof irreversible schade op dan is er in feite accumulatie van het effect bij voortgezette blootstelling.

Na 1990 zijn er een aantal rapporten verschenen en workshops gewijd aan de betekenis van piekblootstellingen bij genotoxische carcinogenen resp. oplosmiddelen. Bij genotoxische carcinogenen wordt de DRCF ratio gehanteerd, de verhouding tussen de kans op kanker bij piekblootstelling en de kans op kanker bij spreiding van dezelfde dosis over het hele leven. De DRCF varieert tussen 0 en 8.3.

¹ bedrijfsarts NCvB, e-mail: t.m.pal@amc.uva.nl

² toxicoloog Santoxar, e-mail: wiberge@planet.nl

Dit betekent overigens wel dat men ervan uitgaat dat een zekere totale dosis bepalend is voor het risico. Dit betekent dat er met hantering van de DRCF een persoonsgebonden strippenkaart voor dit type blootstelling ontwikkeld zou kunnen worden. Voor organische oplosmiddelen wordt een verband tussen piekblootstelling en Chronische Toxische Encefalopathie verondersteld, maar er is nog onvoldoende informatie over. Chronische blootstelling aan concentraties beneden de MAC zouden het ontstaan van CTE niet bevorderen.

De komst van flexibele werktijden roept ook vragen op over aanpassing van de grenswaarden. In dat kader lijkt een aanpassing van een ceiling waarde niet zinvol en is evenmin aanpassing nodig bij stoffen met een halfwaardetijd korter dan 3 uur resp. een halfwaardetijd langer dan 400 uur. De betekenis van accumulatie werd geïllustreerd aan de hand van het neurotoxische Triorthocresylfosfaat (TOCP), waarvan zowel 30 mg ineens als 30 dagen 1 mg tot hetzelfde effect leiden.

De chroniciteitsindex (Ratio 1-dosis LD50 en 90-dosis LD 50) is bij TOCP dus maximaal. Met kennis van chroniciteitsindex zou men ook tot een beroepsgebonden strippenkaart kunnen komen, maar daar zijn wel bezwaren aan verbonden omdat men bij de effecten van accumulerende verbindingen ook rekening moet houden met niet-beroepsgebonden blootstelling aan andere stoffen die het effect ook kunnen veroorzaken. Dan wordt de inzet van biologische effect parameters belangrijk.

Wil Ten Berge (Santoxar) ging hierna aan de hand van het voorbeeld 1,3-butadien nader in op de betekenis van de blootstellingsduur, waarnemingstijd en concentratie in relatie tot carcinogeniteit. Hij maakte een uitgebreide analyse van het NTP onderzoek van de carcinogeniteit van butadien in muizen (NTP TR 434, 1993). Uit dit onderzoek blijkt dat de effectieve dosis gerelateerd aan de incidentie van maligne lymfomen niet goed beschreven wordt door het product van blootstellingsconcentratie en blootstellingsduur.

Blootstelling aan butadien, maligne lymfomen in 50 mannelijke muizen				
Duur (dagen)	280	91	365	182
Conc (ppm)	200	625	312	625
Duur*Conc	56000	56000	114000	114000
Aantal mal.lymf.	7	21	7	33

Uit de bovenstaande tabel is eenvoudig af te lezen, dat bij een gelijk product van concentratie en blootstellingsduur toch grote verschillen in tumor incidentie gevonden worden. Blijkbaar is het produkt van concentratie en blootstellingstijd geen goede maat voor de effectieve dosis. Ten Berge beschreef de tumor incidentie afhankelijk van de concentratie, de blootstellingsduur en de waarnemingsperiode. Hij maakte gebruik van de Kaplan-Meier tumor incidentie en leidde hieruit de specifieke tumor rate af. Met behulp van deze gegevens en de overlevingstabel van de muizen was hij in staat de exacte incidentie van maligne

lymfomen in de muizen te simuleren. De specifieke tumor rate bleek niet gerelateerd aan het product van C*T, maar aan C^{3,5}.T, dus de concentratie tot de macht 3,5.

Dat de effectieve dosis voor mutageniteit kan worden vastgesteld, als de concentratie tot de macht 3.5 wordt verheven, kan eenvoudig worden verklaard ook zonder chronische blootstelling van proefdieren. Een cultuur van V79 hamstercellen in vitro, die microsomale epoxidehydrolase bevatte, werd blootgesteld aan toenemende concentraties styreen oxide. Tot aan een concentratie van 100 micromol/lair was er geen enkel effect op toename van DNA-breuken in vergelijking met de blanco, maar boven deze concentratie namen de DNA-breuken snel toe. Het enzym was niet langer in staat alle styreenoxide te hydrolyseren. Het overgebleven styreenoxide door in feite te kort schietende metabole klaring veroorzaakte DNA-breuken. Wanneer men de incidentie van DNA-breuken wil relateren aan de concentratie styreen oxide in de celcultuur, wordt dit goed beschreven door als effectieve dosis de concentratie tot de 3e of 4e macht te nemen of de concentratie minus 100 microMol te gebruiken en niet de concentratie vanaf 0 microMol. Als men toch een lineair verband tussen DNA-breuken en de concentratie vanaf 0 microMol gebruikt, creëert men een onnodige grote spreiding. Dit fenomeen is de oorzaak van de geweldige spreiding in de risicoschatting van blootstelling aan butadien (SCOEL 2007).

Zoals in de inleiding door Rob Bos al werd opgemerkt, wordt bij het ontstaan van CTE betekenis toegekend aan piekblootstellingen. Dezelfde dosis oplosmiddelen toegediend in korte tijd zou schadelijker zijn dan wanneer zij zou worden geïnhaleerd na langer durende blootstelling. Het definitieve bewijs hiervan is er nog niet, maar een aantal toxicologische waarnemingen geven wel steun aan deze veronderstelling.

Liesbeth Preller (TNO Kwaliteit van Leven) ging nader in op de vraag welke maat voor piekblootstelling er dan gehanteerd zou moeten worden en deed dit aan de hand van een studie naar expositie profielen, die al een aantal jaren geleden door TNO verricht is. De metingen vonden plaats tijdens spuitwerkzaamheden met oplosmiddelen in verschillende bedrijven met directe aflezing (PID) en sampling met koolstofbuisjes voor bepaling van de gemiddelde blootstelling (TWA). Er werden een groot aantal piekvariabelen onderscheiden zoals hoogte van de piek, duur van de piek, snelheid van bereiken van de piek, tijd tussen de pieken. Tussen de sectoren waarin gemeten is werden verschillen in profielen gevonden. De pieken waren het hoogste bij de verfspuiters en het laagst bij houtassemblage, maar de frequentie van het aantal pieken was bij de verfspuiters lager. Met een statistische analyse is gekeken naar de componenten die bepalend zijn voor de variantie in de blootstellingspatronen. De belangrijkste waren de TWA, maximale hoogte van de piek en het gemiddelde niveau van de pieken en in mindere mate de tijd tussen de pieken. De bevindingen zouden als input kunnen dienen voor verbeter-

ring van dosis-response studies, maar er heeft zich na de uitvoering van deze studie weinig verdere ontwikkeling voorgedaan op dit gebied.

De betekenis van de latentietijd tussen de eerste blootstelling aan asbest en het optreden van meso-thelioom werd toegelicht door **Lex Burdorf** (Erasmus MC Rotterdam). Uit analyse van 700 gevallen van mesothelioom bleek de gemiddelde latentietijd 40 jaar te bedragen. Het optreden van een mesothelioom binnen 10 jaar na aanvang van de blootstelling is hoogst uitzonderlijk. Bij het beschrijven van de cumulatieve incidentie blijkt de tijd die is verstreken sinds de eerste blootstelling sterker maatgevend te zijn dan hoogte en duur van de blootstelling. Dit gaat in zekere zin ook op voor andere tumoren. In de klassieke benadering van de risico-evaluatie wordt voorbijgegaan aan het bepalende effect van de leeftijd waarop de eerste blootstelling plaatsvindt en is de omrekening van vezeljaren naar TGG-8 uur ook niet reëel. De lange latentietijd, dus lage leeftijd van eerste blootstelling, is een reflectie van de kritische periode in het leven voor deze blootstelling en minder van de duur ervan.

Een alternatieve benadering is die met behulp van de epidemiologische levensverwachting. Het Mesothelioom risico wordt dan gezien als de kans op extra sterfte bovenop de al bestaande kans op totale sterfte gegeven een bepaalde leeftijd. De extra sterfte moet dan bij cumulatieve blootstelling worden ingeschat variërend naar leeftijd van eerste blootstelling en blootstellingsduur en leidt zo tot de vaststelling van een kritische waarde.

In de reproductie toxicologie heeft het begrip tijdraam ook een bijzondere betekenis. **Aldert Piersma** (RIVM) lichtte dit toe met het voorbeeld Thalidomide, maar schetste eerst de verschillende fasen in de reproductieve cyclus. Vanuit die verschillende fasen zijn een groot aantal eindpunten met betrekking tot de reproductietoxicologie te onderkennen. Bij thalidomide is het ontstaan van bepaalde afwijkingen afhankelijk van het moment waarop het medicament tijdens de zwangerschap is toegediend. Er blijkt een binnen de zwangerschap een gevoelige periode van 17 dagen te zijn. Bij toediening buiten deze periode treden de effecten niet op.

In relatie tot het onderwerp tijdraam zijn bij reproductietoxicologisch onderzoek een aantal aspecten te onderscheiden. Acute toediening versus herhaalde blootstelling, meten van directe effecten versus registreren van late effecten, interactie tussen effecten waardoor bijvoorbeeld resorpties het optreden van aangeboren afwijkingen kunnen maskeren en het belang van de AUC versus de C_{\max} .

Een ander voorbeeld van een stof waarbij er afhankelijk van de periode van toediening verschillende effecten optreden is Di-n-butylphalate, resorptie vooral tussen dag 12 en 14, afname van de anogenital afstand rond dag 15, neurale buis defecten op dag 9 en ontwikkeling van een sluitingsdefect van het gehemelte op dag 15. Er blijken maar in beperkte mate gegevens te zijn die een vergelijking mogelijk maken

tussen de reprotoxische effecten na eenmalige resp. herhaalde toediening, maar de indruk is dat het vaststellen van een NOAEL leidt tot een conservatiever uitkomst bij herhaalde toediening. Over het algemeen lijken reprotoxische effecten in ernst toe te nemen naarmate de duur van de blootstelling toeneemt. Interspecies extrapolatie van specifieke effecten is meestal niet goed mogelijk, maar moet geschieden aan de hand van een LOAEL over de complete reprotoxiciteit.

Na de inleidingen was er helaas te weinig tijd voor discussie over een aantal stellingen rond de afleiding van grenswaarden zoals de te hanteren dosismaat, het belang van de 15 min waarde bij beoordelen van piekblootstellingen, het belang van de latentietijd versus dosis en de betekenis van de gevoelige periode bij reprotox. Maar misschien is dat ook wel een beetje symbolisch voor dit lastige thema, dat weliswaar relevant geacht wordt, maar waarvan de invloed op de afleiding van grenswaarden vooralsnog beperkt blijft. In een tijd waar door invoering van het systeem van publieke en private grenswaarden en de komst van REACH er toch alle aanleiding is voor herbezinning op de afleiding van grenswaarden zou stagneren van deze ontwikkeling een gemiste kans zijn.