
Samenvatting en advieswaarden

Vraagstelling

Op verzoek van de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid leidt de Gezondheidsraadcommissie Gezondheid en Beroepsmatige Blootstelling aan Stoffen (GBBS, voorheen WGD) gezondheidskundige advieswaarden af voor stoffen in lucht waaraan mensen beroepsmatig blootgesteld kunnen worden. In het voorliggende rapport bespreekt de commissie de gevolgen van blootstelling aan aluminium en een aantal aluminiumverbindingen.

Het advies is opgesteld in samenwerking met de Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals (NEG), een adviescommissie van de Noord-Europese regeringen.

De conclusies in het advies zijn gebaseerd op wetenschappelijke publicaties die vóór april 2009 zijn verschenen.

Fysische en chemische eigenschappen

Op zuurstof en silicium na is aluminium (Al; CAS nummer: 7429-90-5) het meest voorkomende element in de aardkorst. Het gaat daarbij overigens om aluminium dat is gebonden als oxide, silicaat of fluoride in aarde, (klei-)mineralen en stollingsgesteente en niet om aluminium in zijn metallische elementaire vorm. Elementair aluminium wordt gewonnen uit bauxiet, dat voor 40-60% uit aluminiumoxide bestaat. Het is een zilverwit, licht, relatief zacht en buigzaam metaal.

In contact met lucht en water (vocht) vormt zich een laagje van aluminiumoxide dat beschermend werkt. Metallisch aluminium lost niet op in water.

Aluminium en aluminiumlegeringen worden gebruikt in de metaalverwerkende industrie, en dan met name voor het vervaardigen van gegoten en gesmede producten. Aluminiumlegeringen worden gebruikt: voor verpakkingen; voor bouw- en constructiedoeleinden; in de transportsector; voor elektrische toepassingen. Aluminiumverbindingen vinden toepassing in consumentenproducten (bijvoorbeeld maagzuurneutraliserende tabletten, bloedstelpende middelen, gebufferde aspirine, transpiratiewerende preparaten en als voedseladditieven). Aluminiumpoeder tenslotte wordt gebruikt in springstoffen en vuurwerk.

Monitoring

Omdat aluminium in het milieu alom aanwezig is, moeten er stringente voorzorgsmaatregelen genomen worden om contaminatie en als gevolg daarvan onjuiste meetresultaten te voorkomen.

Omdat aluminium meestal voorkomt als stof(deeltjes), wordt voor monsterneming en -opwerking gebruik gemaakt van de methoden voor bepaling van stof. De lucht wordt dan aangezogen via filters, waarna de filters worden behandeld met een zure oplossing. Met behulp van speciale spectrometrische technieken, zoals bij voorbeeld recentelijk beschreven door het Nederlands-Normalisatie Instituut, wordt vervolgens de hoeveelheid aluminium bepaald, zonder overigens onderscheid te kunnen maken tussen metallisch aluminium en aluminiumverbindingen.

Ook zijn er methoden voorhanden om aluminium te bepalen in biologische monsters (bloed – plasma, serum, volbloed – en urine).

Huidige grenswaarden

Nederland kent geen wettelijke grenswaarde voor aluminium of aluminiumverbindingen. Ook in Europese richtlijnen zijn geen indicatieve grenswaarden vastgesteld.

In Duitsland worden voor stof dat aluminium, aluminiumoxide of aluminiumhydroxide bevat grenswaarden aanbevolen van 4 (inhaleerbare fractie) en 1,5 mg/m³ (respirabele fractie); voor aluminiumoxidevezels en -rook zijn geen waarden vastgesteld.

Het Verenigd Koninkrijk hanteert grenswaarden voor metallisch aluminium en aluminium oxide van 10 en 4 mg/m³ (respectievelijk de inhaleerbare en respirabele fractie) en voor oplosbare aluminiumzouten van 2 mg/m³.

Zweden heeft grenswaarden vastgesteld voor oplosbare aluminiumverbindingen van 1 mg/m³ en voor zowel metallisch aluminium en aluminiumoxide van 5 en 2 mg/m³ (voor respectievelijk de totale en respirabele fractie). In Denemarken zijn er waarden voor aluminiumpoeder en -stof (5 en 2 mg/m³, voor respectievelijk de totale en respirabele fractie), oplosbare aluminiumzouten (1 mg/m³), aluminiumoxide (5 en 2 mg/m³) en aluminiumrook (5 mg/m³).

In de Verenigde Staten heeft de ACGIH (een organisatie van arbeidshygiënisten) de verschillende grenswaarden voor de verschillende vormen van onoplosbaar aluminium vervangen door één waarde: 1 mg/m³ (voor de respirabele fractie).

Kinetiek

De kwantitatieve opname na blootstelling aan aluminium(verbindingen) via inhalatie en de huid is niet in detail bestudeerd. Niettemin wordt de inhalatoire opname op ongeveer 2% geschat. Via de neus is opname direct in de hersenen mogelijk. Bij proefdieren die aluminiumoxide- of aluminiumchlorhydraatdeeltjes inademen, was er geen significante toename in de aluminiumconcentraties in andere weefsels dan de longen en serum. Dit wijst erop dat aluminium zich bij inademing voornamelijk in de longen ophoopt en nauwelijks wordt opgenomen.

Na orale blootstelling wordt afhankelijk van de aluminiumverbinding en de samenstelling van het dieet 0,1-1% opgenomen.

Na absorptie bindt aluminium aan verschillende liganden in het bloed en vindt er een verdeling plaats over alle organen, met name het botweefsel. Dierstudies tonen aan dat aluminium de placenta kan passeren, met verhoogde aluminiumconcentraties in de foetus als gevolg.

Aluminium en aluminiumverbindingen worden voornamelijk uitgescheiden via de urine. Verschillende studies tonen aan dat aluminium ook uitgescheiden kan worden via de moedermelk.

De concentraties van aluminium in bloed en urine worden beïnvloed door de duur van de blootstelling. Monsters verzameld direct na een werkperiode geven inzicht in recente blootstelling, terwijl monsters verzameld in een later stadium na blootstelling cumulatieve blootstelling reflecteren. De meest geschikte methode om de hoogte van blootstelling aan aluminium in de werksituatie te schatten is het bepalen van aluminiumconcentraties in urine.

Het is niet bekend hoe de aluminiumconcentraties in urine en bloed zich verhouden tot concentraties in organen als de hersenen.

Effecten op mensen

Er zijn geen studies gerapporteerd met betrekking tot irritatie van de luchtwegen en ogen van mensen als gevolg van blootstelling aan aluminium en aluminiumverbindingen. Het geringe aantal meldingen van huideffecten (voornamelijk allergie) als gevolg van beroepsmatig contact met aluminium(verbindingen) of contact met cosmetica die aluminium bevatten, geeft aan dat aluminium geen significante huideffecten veroorzaakt.

Er is een groot aantal studies beschikbaar naar de mogelijke effecten van beroepsmatige blootstelling aan aluminium. De onderzoeken, die met name betrekking hebben op de ademhalingsorganen of het zenuwstelsel, zijn uitgevoerd bij diverse beroepsgroepen, in aluminiumproducerende en -verwerkende bedrijven en onder verschillende blootstellingsomstandigheden (stof, rook, metaal, oxide, enzovoort). Veel studies gericht op de ademhalingsorganen laten zien dat blootstelling aan aluminium kan leiden tot longaandoeningen, zoals verminderde longfunctie en fibrose, terwijl sommige studies gericht op het zenuwstelsel subklinische effecten op het zenuwstelsel, zoals slechtere resultaten in bepaalde gedragstesten en veranderingen in het elektro-encefalogram (EEG) suggereren. In geen van de studies was het mogelijk om effecten op luchtwegen of zenuwstelsel te relateren aan blootstellingsconcentraties. Bovendien was er vaak tegelijkertijd blootstelling aan andere stoffen die ook soortgelijke effecten kunnen veroorzaken.

Onderzoek bij werknemers in de aluminiumproducerende industrie toont aan dat zij een verhoogd risico op sterfte hebben als gevolg van met name long- en blaaskanker. Algemeen wordt aangenomen dat dit niet wordt veroorzaakt door aluminium maar door kankerverwekkende verbindingen zoals polycyclische aromatische koolwaterstoffen waaraan werknemers in deze industrie ook worden blootgesteld.

Er is geen onderzoek beschikbaar naar de effecten van beroepsmatige blootstelling aan aluminium en aluminiumverbindingen op de voortplanting of het nageslacht.

Effecten op proefdieren

Er zijn relatief weinig gegevens beschikbaar over huid- en oogeffecten door aluminium en aluminiumverbindingen bij proefdieren. Blootstelling aan concentraties aluminiumchlorohydraat van 25 mg/m³ veroorzaakte geen oogschade bij ratten. Oplossingen van 10% aluminiumchloride en aluminiumnitraat brachten,

in tegenstelling tot oplossingen van aluminiumsulfaat, -chlorhydraat en -hydroxide, ernstige schade toe aan de huid. Er zijn geen gegevens uit relevante proeven met betrekking tot mogelijke overgevoeligheidsreacties door aluminium(verbindingen).

Studies in proefdieren toonden aan dat sterfte optrad bij relatief hoge concentraties (>1000 mg aluminium/m³ als aluminiumoxide) na eenmalige kortdurende inhalatoire blootstelling. Bij ratten die gedurende 4 uur werden blootgesteld aan 200 en 1000 mg/m³ aluminiumschilfers (*flakes*), werden granulomateuze ontstekingen in de longen waargenomen, maar niet bij concentraties van 100 mg/m³ en lager. Er zijn geen gegevens gevonden over effecten bij proefdieren als gevolg van eenmalige kortdurende dermale blootstelling. Bij eenmalige toediening van oplosbare aluminiumverbindingen via de mond aan ratten en muizen lagen de hoeveelheden die sterfte veroorzaken bij 50% van de blootgestelde groep (LD₅₀) tussen de 261 en 980 mg aluminium per kilogram lichaamsgewicht.

Er is slechts beperkt onderzoek beschikbaar waarin proefdieren herhaaldelijk via de ademhalingswegen zijn blootgesteld aan aluminium(verbindingen). In de meest relevante studie werden ratten en cavia's 6 uur per dag, 5 dagen per week, gedurende 6 maanden blootgesteld aan concentraties aluminiumchlorhydraat van 0,25, 2,5 en 25 mg/m³. Bij alle dieren die waren blootgesteld aan 2,5 en 25 mg/m³, was sprake van ontstekingen op meerdere plaatsen in de longen en van kleine ontstekingshaarden in de bronchiale lymfeklieren. Wat betreft de groepen die blootgesteld werden aan 0,25 mg/m³, vertoonden een paar ratten en cavia's een toename van macrofagen in de longblaasjes en bij één rat waren er aanwijzingen voor een beginnende ontsteking in de bronchiale lymfeklieren.

Om na te gaan of blootstelling tot schade aan het erfelijk materiaal kan leiden, werden met een aantal aluminiumverbindingen testen uitgevoerd die mutaties of andersoortige veranderingen in het DNA of in chromosomen kunnen aantonen. Aluminiumchloride en -fluoride veroorzaakten geen mutaties in bacteriën; ditzelfde geldt voor aluminiumchloride in muislymfocytcellen. Toediening van aluminiumchloride en -sulfaat aan verschillende humane cellijnen resulteerde in structurele en numerieke chromosoomschade. Aluminiumchloride veroorzaakte bovendien andere DNA-schade. Toediening van doseringen van 17 mg aluminium per kilogram lichaamsgewicht en hoger als aluminiumsulfaat en aluminiumkaliumbis(sulfaat) oraal aan ratten en als aluminiumsulfaat via injecties in de buikholte aan muizen, veroorzaakte chromosoomschade in beenmergcellen. Verschillende in-vitrostudies wijzen er op dat indirecte mechanismen waarvoor drempelwaarden bestaan ten grondslag liggen aan deze effecten.

Over de mogelijk kankerverwekkende eigenschappen van aluminium(verbindingen) zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar. Er was geen toename van

tumorincidenties bij ratten die gedurende 86 weken werden blootgesteld aan concentraties van 2,3 mg aluminium/m³ van materiaal dat voor 96% bestond uit aluminiumoxide en voor 4% uit siliciumdioxide, gevolgd door een periode van 42 weken zonder blootstelling. Ook aluminiumkaliumbis(sulfaat) veroorzaakte geen kanker wanneer hoeveelheden van 979 mg aluminium per kilogram lichaamsgewicht gedurende 20 maanden via het voer werden toegediend aan muizen en hoeveelheden van 0,6 en 1,2 mg aluminium per kilogram lichaamsgewicht gedurende 2 tot 2,5 jaar via het drinkwater aan respectievelijk mannetjesratten en vrouwtjesmuizen.

De mogelijke effecten van inademing van aluminium(verbindingen) op de voortplanting of het nageslacht zijn niet onderzocht, maar er is wel onderzoek beschikbaar waarbij aluminiumverbindingen in het voer of in het drinkwater werden toegediend. Dagelijkse hoeveelheden van ongeveer 20 mg aluminium per kilogram lichaamsgewicht (als aluminiumchloride in drinkwater) resulteerden bij mannetjesratten en mannetjes- en vrouwtjesmuizen niet in effecten op de voortplanting. In onderzoek naar effecten op de prenatale ontwikkeling als gevolg van toediening van oplosbare aluminiumverbindingen in het drinkwater gedurende de dracht werden afwijkingen, als verlaagd foetaal gewicht en vertraagde beenvorming, slechts waargenomen bij hoeveelheden die ook effecten bij de moederdieren veroorzaakten (te weten 13 mg aluminium per kilogram lichaamsgewicht bij ratten en 29 mg aluminium per kilogram lichaamsgewicht bij muizen). In onderzoek naar effecten op de postnatale ontwikkeling als gevolg van blootstelling aan oplosbare aluminiumverbindingen gedurende de dracht of gedurende de dracht en de daaropvolgende zoogtijd werden in een aantal studies bij de nakomelingen een toename van de sterfte en effecten op de ontwikkeling gezien. Deze effecten traden op bij muizen en ratten bij doseringen hoger dan respectievelijk 10 en 18 mg aluminium per kilogram lichaamsgewicht. Toediening van aluminiumverbindingen die niet in water oplossen, in dagelijkse hoeveelheden van ongeveer 100 en 270 mg aluminium, aan respectievelijk muizen en ratten gedurende de periode van de dracht waarin de ontwikkeling van de organen plaatsvindt, leidde niet tot afwijkingen bij de foetussen.

Evaluatie en advies

De Commissie GBBS is van mening dat de beschikbare humane gegevens niet geschikt zijn om (een) gezondheidkundige advieswaarde(n) af te leiden voor metallisch aluminium en aluminiumverbindingen. Wat de dierexperimentele gegevens betreft is de Commissie GBBS zich bewust van de discussie omtrent de relevantie voor de mens van bij ratten gevonden effecten na blootstelling aan

hoge aluminiumconcentraties (*particle overload*). Met name de verschillende klaringsmechanismen bij mens en rat zijn hierbij van belang. Bij zowel ratten als cavia's werden de effecten gevonden bij relatief lage concentraties, namelijk infiltratie van ontstekingscellen en de vorming van ontstekingshaarden. Omdat bij beroepsmatig blootgestelde werkers ook longeffecten zijn gerapporteerd, beschouwt de Commissie GBBS de dierstudie van Steinhagen e.a. relevant voor de afleiding van een gezondheidskundige advieswaarde.

In bovengenoemde studie die werd uitgevoerd met aluminiumchlorohydraat kon de Commissie GBBS geen *no-observed-adverse-effect level* (NOAEL) vaststellen. Bij blootstelling aan 0,25 mg/m³, de laagste concentratie die werd getest, waren er bij slechts één rat (van de tien) aanwijzingen voor een beginnende ontsteking in de bronchiale lymfeklieren; bij blootstelling aan 2,5 mg/m³, de één na laagste concentratie, was dit bij meerdere dieren het geval. De Commissie GBBS beschouwt 0,25 mg/m³ daarom als een *lowest-observed-adverse-effect level* (LOAEL) en neemt deze als uitgangspunt voor de afleiding van een gezondheidskundige advieswaarde.

Omdat de Commissie GBBS de effecten die bij blootstelling aan 0,25 mg/m³ zijn opgetreden, wat betreft vóórkomen en ernst als minimaal beschouwt, acht zij een factor van 2 verantwoord als compensatie voor het ontbreken van een NOAEL. Verder past de Commissie GBBS een factor voor intraspecies-verschillen toe, namelijk 3.

Uitgaande van de LOAEL van 0,25 mg/m³ en een totale extrapolatiefactor van 6 beveelt de Commissie GBBS voor aluminiumchlorohydraat een gezondheidskundige advieswaarde aan van 0,05 mg/m³ (inhaleerbaar stof; 8-uur tijdgewogen gemiddelde).

Aluminiumchlorohydraat wordt beschouwd als een oplosbare verbinding. Het is onder andere commercieel verkrijgbaar als oplossing die ook bij langdurige opslag bij kamertemperatuur helder blijft en geen neerslag vormt. Wanneer een dergelijke oplossing echter verdund wordt met water en/of de zuurgraad wordt verhoogd, treedt er neerslag op van onoplosbare vormen van aluminiumhydroxide. De Commissie GBBS is van mening dat een soortgelijk proces in de longen kan plaatsvinden en dat de effecten die werden waargenomen in de studie van Steinhagen e.a. waarschijnlijk zijn veroorzaakt door onoplosbare vormen van aluminiumhydroxide.

Andere aluminiumverbindingen zouden zich op soortgelijke wijze in de longen kunnen gedragen. De Commissie GBBS is echter van mening dat er te weinig bekend is over factoren die de toxiciteit van aluminium in de longen bepalen, om de effecten die optreden na blootstelling aan aluminiumchlorohydraat te kunnen extrapoleren naar andere aluminiumverbindingen.

De Commissie GBBS concludeert dat er, behalve voor aluminiumchlorhydraat, onvoldoende gegevens zijn voor de aanbeveling van (een) gezondheidskundige advieswaarde(n) voor metallisch aluminium of aluminiumverbindingen.

Gezondheidskundige advieswaarde

De Commissie GBBS van de Gezondheidsraad stelt voor aluminiumchlorhydraat een gezondheidskundige advieswaarde voor van 0,05 mg/m³ (inhaleerbaar stof), gemiddeld over een achturige werkdag (8-uur tijdgewogen gemiddelde).

Voor metallisch aluminium en aluminiumverbindingen anders dan aluminiumchlorhydraat kan de Commissie GBBS geen gezondheidskundige advieswaarde voorstellen.

Dit advies bevat aanvullende overwegingen over het gebruik van de gezondheidskundige advieswaarde van aluminiumchlorhydraat voor vormen van aluminium die niet of slecht in water oplosbaar zijn.