

---

# Samenvatting

---

---

## Vraagstelling

Op verzoek van de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid leidt de Commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen (GBBS) van de Gezondheidsraad gezondheidskundige advieswaarden af voor stoffen in lucht waaraan mensen blootgesteld kunnen worden tijdens de beroepsuitoefening. Die vormen vervolgens de basis voor grenswaarden, vast te stellen door de minister, waarmee de gezondheid van werknemers beschermd kan worden. In dit advies bespreekt de commissie de gevolgen van blootstelling aan endotoxinen en stelt een gezondheidskundige advieswaarde vast.

Dit rapport is opgesteld in samenwerking met de *Nordic Expert Group for criteria documentation of health risks from chemicals*. Het advies is een actualisering van het in 1998 verschenen rapport van de Gezondheidsraad, waarin een eerste evaluatie van de gezondheidskundige implicaties van blootstelling aan endotoxinen werd gemaakt. Het voorliggende rapport bestaat uit een kort overzicht van het vorige rapport, aangevuld met nieuwe literatuur. De conclusies van de commissies zijn gebaseerd op wetenschappelijke publicaties die vóór januari 2010 zijn verschenen.

---

## Fysische en chemische eigenschappen

Endotoxinen maken deel uit van de buitenste membraan van gramnegatieve bacteriën. Ze bestaan uit eiwitten, lipiden en lipopolysachariden. Lipopolysachariden (LPS) van gramnegatieve bacteriën zijn koolwaterstoffen die vrij zijn van eiwit of andere celwandbestanddelen. Ze zijn verantwoordelijk voor het merendeel van de biologische effecten die worden teweeggebracht door bacteriële endotoxinen. LPS zijn in water oplosbaar. Het LPS-molecuul is stabiel en bestaat uit een lipide en een polysacharide-deel. Het lipide-deel, 'lipide A' genoemd, is verantwoordelijk voor de toxiciteit van LPS. Tussen uiteenlopende bacteriesoorten bestaat een opmerkelijke overeenkomst met betrekking tot de samenstelling van lipide A. Daarentegen is er een aanzienlijke variatie in de samenstelling van het hydrofiële polysacharide-deel van LPS.

Het vóórkomen van endotoxinen in de omgevingslucht is gerelateerd aan de aanwezigheid van gramnegatieve bacteriën of celwandfragmenten van deze bacteriën in organische stofdeeltjes in de lucht. Dergelijke bacteriehoudende deeltjes zijn hoofdzakelijk afkomstig van dierlijke fecaliën en van gecontamineerd plantaardig materiaal. Daarom komt beroepsmatige blootstelling aan endotoxinen vooral voor in de agrarische sector en aanverwante bedrijfstakken.

## Monitoring

Milieumonitoring vindt plaats door waterige extracten, die uit luchtstof-monsters zijn verkregen, te onderzoeken met de *Limulus Amebocyte Lysate* (LAL) test. Er bestaan nog geen algemeen geaccepteerde standaarden voor de luchtbemonsterings- en extractieprocedures. Voor het bepalen van de endotoxineconcentratie in de lucht, beveelt de commissie de NEN-EN14031 methodiek met enkele aanpassingen door Spaan e.a. (2007) aan.

## Grenswaarden

Noch in Nederland, noch in andere landen is tot dusver een grenswaarde voor beroepsmatige blootstelling aan endotoxinen in lucht vastgesteld.

## Kinetiek en toxisch werkingsmechanisme

Endotoxinen die terechtkomen in de bovenste luchtwegen, worden via mucociliair transport verwijderd. Men neemt aan dat dieper doorgedrongen endotoxinen onschadelijk worden gemaakt door macrofagen en polymorfonucleaire leukocy-

---

ten. Het is zeer waarschijnlijk dat effecten op de longfunctie geïnduceerd worden door ontstekingsreacties in de longen. Systemische effecten worden veroorzaakt door cytokinen die in het bloed terechtkomen; geïnhaleerde endotoxinen komen waarschijnlijk niet zelf in de bloedbaan terecht.

## Effecten

Direct na inademing van endotoxinen kunnen zich bij mensen de volgende verschijnselen voordoen: droge hoest, kortademigheid met vermindering van de longfunctie, koorts en algehele malaise. Enkele uren later kunnen optreden: benauwdheid, hoofdpijn en gewrichtsklachten. De acute effecten zijn zowel aangetoond in onderzoek met vrijwilligers als in epidemiologisch onderzoek onder beroepsmatig blootgestelde personen. Bij astmapatiënten en bij mensen met ontstekingen van het neusslijmvlies is aangetoond dat blootstelling aan LPS kan leiden tot obstructie van de bronchiën, gepaard gaand met een toename van de reactiviteit. Uit epidemiologisch onderzoek zijn aanwijzingen verkregen dat langdurige blootstelling aan endotoxinen zou kunnen leiden tot chronische bronchitis en vermindering van de longfunctie. Het is zeer waarschijnlijk dat zowel de acute als de chronische effecten geïnduceerd worden door ontstekingsreacties in de longen, waarbij de macrofagen in de longblaasjes een sleutelrol spelen.

Er zijn geen gegevens die duiden op mutagene, reprotoxische of cardiovasculaire effecten na blootstelling aan endotoxinen. Onderzoek naar het risico op kanker na blootstelling aan endotoxinen in de textielindustrie, suggereert een negatieve relatie tussen longkanker en endotoxine blootstelling. Een verklaring voor deze bevinding is tot nu toe niet gevonden. Recent onderzoek suggereert ook dat blootstelling aan endotoxinen mogelijk beschermt tegen de ontwikkeling van atopie en hooikoorts. Atopie en hooikoorts komen namelijk minder voor bij kinderen die zijn opgegroeid op een boerderij (waar blootstelling aan onder meer endotoxinen kan plaatsvinden). Aan de andere kant is beroepsmatig blootstelling aan endotoxinen wel een risicofactor voor de ontwikkeling van bronchiale gevoeligheid en kortademigheid. Ook zijn astmagerelateerde effecten toegenomen in aan endotoxinen blootgestelde werknemers.

## Evaluatie en advies

Een afname in longfunctie wordt beschouwd als het kritische effect van inhalatoire kortdurende en langdurige blootstelling aan endotoxinen. Veranderingen in longfunctie worden het beste gemeten door veranderingen in de FEV<sub>1</sub> (Forced Expiratory Volume in 1 second, dat is de hoeveelheid lucht die binnen 1 seconde

---

geforceerd uitgeblazen kan worden). Een verandering vóór en na blootstelling op één dag is een maat voor acute effecten, veranderingen in de baseline FEV<sub>1</sub> of jaarlijkse FEV<sub>1</sub> afname is een maat voor chronische effecten.

De basis voor het afleiden van een advieswaarde is een acute studie waarin gezonde vrijwilligers (meermalen) werden blootgesteld aan endotoxinen afkomstig van katoen, een cross-sectional studie naar chronische effecten op de longfunctie van werknemers in de mengvoederindustrie, én een 5 jaar follow-up studie in de mengvoederindustrie.

Op basis van een studie naar de effecten van 6 uur blootstelling aan endotoxinen in vrijwilligers, beschouwt de Commissie GBBS een blootstellingsniveau van 90 EU/m<sup>3</sup> als een NOEL (geen waargenomen effect nivo). Aangezien de commissie van mening is dat de groep vrijwilligers een gevoelige groep betreft (ze zijn namelijk geselecteerd op basis van gevoeligheid voor endotoxinen), acht ze een extrapolatiefactor om rekening te houden met individuele gevoeligheid niet nodig. Op basis van deze studie komt de commissie dus tot een gezondheidskundige advieswaarde van 90 EU/m<sup>3</sup> (8 uur tijdgewogen gemiddelde, tgg).

Vervolgens beoordeelt de commissie of deze advieswaarde ook beschermt tegen de effecten van langdurige blootstelling aan endotoxinen. Blootstelling aan 90 EU/m<sup>3</sup> gedurende 40 jaar zou in de cross-sectionele studie in de diervoederindustrie een extra verlaging van 120 ml FEV<sub>1</sub> betekenen. In een studie in katoenmedewerkers is het effect op de longfunctie (FEV<sub>1</sub> daling) minder. De commissie is van mening dat een extra verlaging van de FEV<sub>1</sub> met 120 ml (in 40 jaar) in het algemeen niet geassocieerd wordt met andere gezondheidseffecten (bv cardiovasculaire effecten).

Daarom stelt de Commissie GBBS vast dat een gezondheidskundige advieswaarde voor endotoxinen van 90 EU/m<sup>3</sup> (8 uur tgg) zowel tegen de effecten van acute, kortdurende als langdurige blootstelling beschermt.

De Commissie GBBS heeft verder vastgesteld dat de huidige meetmethodieken van de NEN-EN (met enkele aanpassingen) gevoeliger zijn dan de oudere blootstellingmeetmethoden. De commissie acht het echter niet mogelijk om een standaard conversie factor vast te stellen die in alle situaties van toepassing is. Daarnaast zijn in recentere studies, met recentere meetmethodieken van de blootstelling, respiratoire effecten waargenomen bij blootstellingen hoger dan 100 EU/m<sup>3</sup>. De commissie stelt daarom geen standaard factor voor die corrigeert

voor het verschil in gevoeligheid tussen de oudere en meer recente blootstelling-  
meetmethodieken.

### Gezondheidskundige advieswaarde

De Commissie GBBS beveelt een gezondheidskundige advieswaarde voor beroepsmatige blootstelling aan endotoxinen aan van 90 EU/m<sup>3</sup>, gemiddeld over een acht uren werkdag (tgg 8 uur). Voor het bepalen van de blootstelling aan endotoxinen adviseert de commissie gebruik te maken van de meest recente NEN-EN 14031 blootstellingmeetmethoden aangevuld met de modificaties die voorgesteld zijn door Spaan e.a. (2007).