



Gezondheidsraad

Reactie Gezondheidsraad op commentaar conceptadvies Meelstof van fijngemalen gepelde sojabonen

Response Health Council to comments
on draft report Flour dust from
processed, de-hulled soybeans

Inhoud

Content

1	Reactie op commentaar NIOSH	3
	Response to comments NIOSH	3
2	Reactie op commentaar Nevedi	12
	Response to comments Nevedi	12
3	Reactie op commentaar Georganiseerd Overleg Bakkersbedrijf	16
	Response to comments Georganiseerd Overleg Bakkersbedrijf	16

1 Reactie op commentaar NIOSH

Response to comments NIOSH

Op 16 juni 2016 heeft de Gezondheidsraad per brief gereageerd op het commentaar van het *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) op het concept van het advies *Flour dust from processed, de-hulled soybeans*. De reactie staat hieronder, in dezelfde taal als het oorspronkelijke commentaar (Engels).

On June 16, 2016, the Health Council sent a letter to the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) in response to the comments on the draft report on Flour dust from processed-, de-hulled soybeans. The response is cited below.

Thank you for accepting the invitation to comment on the draft report *Flour dust from processed, de-hulled soybeans*, which was published for public review in November 2015 by the Dutch Expert Committee on Occupational Safety (DECOS) of the Health Council of the Netherlands. The Committee has taken your comments into consideration. On behalf of the President of the Health Council, I herewith send you the reply.

Regarding the general comments, the committee revised the term 'allergen' in 'inhalable soy antigen' for the proposed reference value. It furthermore, checked whether the type of immunoassays for exposure monitoring were correctly named. The committee emphasizes that at the request of our minister this advisory report evaluates only flour dust from processed, de-hulled soybeans. Therefore, the adverse health effects of exposure to dust from whole soybeans are not included.

Replies on the specific comments are listed in a table on the next pages of this letter.

The Committee appreciates the comments by NIOSH. Enclosed you find a copy of the final report, which was published in June 16, 2016. As mentioned previously, all comments received and the replies of the committee will be publicly available (www.healthcouncil.nl) from the moment of presentation of the final report. The following information is provided: name of person delivering the comments, company name (if applicable), and place of residence or business.

Table with specific comments en replies

Draft	Comment by NIOSH	Reply by DECOS
Page 8, line 7	Change "These recommendations serve as basis" to "These recommendations serve as a basis".	A correction was made in the final document.
Page 9, line 5	[Summary section] In addition to macrophages and mucociliary clearance, activation of neutrophils and complement have been previously reported in a Guinea pig model. See Von Esson SG et al. <i>Am Rev Respir Dis</i> 1988; 138(4): 921-927.	See reply on comment No. 28

Page 9, line 16	[Summary section] In addition to rhinitis, rhinoconjunctivitis and asthma-like symptoms, flu-like symptoms have been reported. See Cummings KJ et al. A, J Ind Med, 2013; 56(6): 520-521.	See reply on comment No. 29
Page 9, line 22	[Summary section] It is unclear what is meant that no studies have been performed on other possible adverse health effects in humans. Please explain the statement. There is a large volume of literature that has investigated the role and impact of soy food additives to food allergy.	Data on food allergy is excluded, because these do not represent the occupational exposure circumstances (e.g., oral versus inhalation exposure, complex composition of food products versus only processed soy bean flour dust). Other data on adverse health effects of soybean flour dust than mentioned in the document are not available. The latter is clarified in the summary.
Page 9, line 22	[Summary section] An animal study that evaluated neutrophil recruitment following grain dust and soy exposure has been previously published. See Von Esson SG et al. Am Rev Respir Dis 1988; 138(4): 921-927.	The study is not included, because it concerns dust from whole soybeans, whereas the document evaluates only dust from de-hulled processed soybean flour.
Page 9, line 26	[Summary section] Remove “an” from the sentence.	A correction was made in the final document.
Page 9, line 31	[Summary section] The term “airborne soybean flour allergen” referenced from the Cummings et al. studies is labelled incorrectly. This Health Hazard Evaluation that was later published in ERJ utilized a polyclonal antibody to a whole soy extract. In both published documents the term “inhalable soy antigen exposure” was used. This assay did not quantify specific allergen as suggested in the DECOS document. The inhibition ELISA enabled the quantification of soy protein in personal air samples. It is suggested that the term “airborne soybean flour allergen” should be removed throughout the body of the DECOS document to reflect that total soy protein was evaluated in this study. See Cummings KJ et al Eur Respir J. 2010; 36(5):1007-1015.	A correction was made in the final document.
Page 9, line 38	[Summary section] Clarify respiratory symptoms in this sentence. This reviewer suspects that the authors meant to refer to elicitation in combination with respiratory symptoms.	It concerns the respiratory symptoms in general, without discrimination between type of response. This is clarified in the text.
Page 10, line 2	[Summary section] As outlined above, the OEL described is based on sensitization. However, it is widely accepted that elicitation of clinical symptoms for sensitized individuals may occur at or below an OEL derived to prevent induction of sensitization in naive individuals. It is not clear how the committee arrived at this conclusion. See	Indeed it is possible that after being sensitized, continuing the exposure may result in respiratory allergic symptoms at concentrations at or perhaps even below the OEL. However, the OEL is a level that – according to the current policy -

	Dotson et al J Occup Environ Hyg. 2015; 12 Suppl 1:S82-98.	should prevent sensitization in non-sensitized and healthy workers. This is clarified in the text.
Page 10, lines 3-7	[Summary section] Although the DECOS document is focused on soy-powder, it is unclear why the committee would not consider “total inhalable dust” as a good exposure parameter. A) Although the measurement of airborne allergen levels in the air would be preferred, reagents (monoclonal or polyclonal) antibodies are not available to enable quantification. B) Secondly, Cummings et al. used a polyclonal antibody to a whole soy extract so in this case, total soy protein would be a more appropriate measure of exposure. C) Secondly, other additives that may be present in the powder could contain other important sensitizers such as fungal alpha-amylase, etc.	The parameter ‘inhalable dust’ cannot be used in deriving an OEL for soybean flour dust, because there are workplaces in which inhalable dust contains dust from other sources. In addition, the OEL should be feasible for all workplaces. A) The DECOS disagrees partly with this comment, in that reagents are available to monitor airborne soy antigen exposure, as is shown in several studies which are evaluated in this document. However, efforts should be made to make these reagents commercially available on a large scale. These efforts should be triggered by the industry. B) See reply on Comment No. 7 C) Also an OEL based on ‘total inhalable dust’ will not protect against the sensitizing effects of allergens from additives that may be present in the soy flour. These should be separately assessed, next to the assessment on soy flour dust.
Page 10, lines 11-12	[Summary section] Remove “(allergens)” and replace with total soy protein or “inhalable soy antigen exposure” as presented in Cummings et al. See Cummings et al Eur Respir J. 2010; 36(5):1007- 1015.	See reply on Comment No. 7
Page 10, line 19	[Summary section] The proposed reference value of 0.1 µg allergen/m ³ is actually based on total soy protein or “inhalable soy antigen exposure” as presented in Cummings et al. See Cummings et al Eur Respir J. 2010; 36(5):1007-1015. This reviewer proposes the reference value remain the same but it should be annotated as 0.1 µg soy protein/m ³ .	See reply on Comment No. 7
Page 10, line 28	[Summary section] As described in the previous comment, the reference value presented, 0.1 ug allergen/m ³ , is actually based on total soy protein or “inhalable soy antigen exposure” as presented in Cummings et al. This reviewer proposes the reference value remain the same but it should be annotated as 0.1 ug soy protein/m ³ .	See reply on Comment No. 7
Page 12, line 5	Identify why the absence of soy hull is important for this DECOS document.	At request of the minister the scope of this advisory report is limited to

		dust from processed de-hulled soybean flour. Therefore, no data are presented on dust from whole soy beans.
Page 12, line 26	The term “the proteins” implies all proteins. It would be more appropriate to mention that there are several proteins in de hulled soybeans.	The present document concerns only de flour dust from de-hulled soybeans. Therefore, no further notice is made on the proteins which are present in the hull.
Page 12, lines 26-30	It would be helpful to provide a table that lists the identified allergens associated with pre- or post-processed soy powder.	In Section 2.2, the committee has added a list of known allergenic proteins in soybeans. In the table, allergenic proteins in the hulls are listed separately.
Page 13, line 23	Immunoassays that have been developed have not been . targeted towards soybean flour allergens as stated in the text on line 23. Although Gómez-Ollés et al. developed an ELISA to detect hull-derived allergens, these are generally not present in soy flour. The other immunoassays detect soy antigens and not allergens. This section should be modified to reflect the difference between allergen and antigen.	See reply on Comment No. 7
Page 14, line 14	Cummings et al. developed an inhibition ELISA to detect and quantify de-oiled, de-hulled crushed soybean flakes. Secondly, this was an inhibition enzyme-linked immunosorbent assay.	The text in this section is adjusted.
Page 14, line 15	Change “bi-cinchoninic acid” to “bicinchoninic acid”.	A correction was made in the final document.
Page 15, line 1 and 6	In addition to IgE, include the analysis of IgG antibodies.	This information is added to the text.
Page 15, line 10	Include the Phadia CAP number of available soy IgE and IgG assays.	Data on CAP number is not given in the original studies.
Page 16, line 5	Remove “the” from species of legumes.	A correction was made in the final document.
Page 17, line 6	Include the soybean hull allergens, Glym1 and Gly m2 in the text.	A correction was made in the final document.
Page 17, lines 9-10	It would be helpful to include studies that have evaluated soy flour as a food allergen. Most of the allergen characterization data associated with soy flour are derived from the food allergy literature.	See reply on Comment No. 4
Page 17, line 13	As noted above, Cummings et al. reported total soy protein and not soybean allergen levels. In this study, the authors used the term inhalable soy antigen exposure” to describe total soy protein.	See reply on Comment No. 7
Page 17, lines 18-19	An inhibition enzyme-linked immunosorbent assay was utilized in the Cummings et al. study, not a sandwich assay.	Indeed, in the NIOSH/Cummings-study the inhibition ELISA was used. This is adjusted in the text.

<p>Page 17, lines 19-20</p>	<p>The methods to prepare the soy flour proteins in the Cummings et al. study are not correctly annotated in this section. Included below is the methodology provided in reference 35. "Soy Protein Extraction: Personal inhalable air samples were analyzed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Filters were removed from the head housing of the IOM sampler and placed in a 1.5 ml polypropylene microfuge tube. Filters were extracted in 1 ml of phosphate buffered saline with Tween® (PBS-T) for 2 hrs at 4°C on an orbital shaker. Aliquots of the extract were centrifuged at 10,000 rpm for 5 minutes and stored at 4°C for immediate use or at -20°C for longer storage. Protein extracts from bulk pre-processed soy flakes were prepared as a reference standard by extracting 10% w/v in PBS for 4 hrs at 4°C under constant agitation. The protein concentration of the reference solution was determined according to the bicinchoninic acid (BCA) method (Pierce Chemical Co, Rockford, IL). The standard soy extract (SE St) was diluted in PBS to make a 1 mg/ml stock reference solution, aliquoted, and stored at -20°C."</p>	<p>A correction was made in the final document.</p>
<p>Page 19, line 24</p>	<p>Has the committee considered the role of neutrophils and complement in addition to macrophages?</p>	<p>(see also comment No. 2) The study by Van Esson concerned grain dust from whole soybeans. The committee did not find publications which related flour dust from processed soybeans to neutrophil activity. Therefore, the committee decided not to add the data on this topic in the final document.</p>
<p>Page 20, line 4</p>	<p>Occupational soy exposure can also result in flu-like symptoms as reported by Cummings et al. Am J Ind Med, 2013; 56(6): 520-521.</p>	<p>(see also comment No. 3) Detailed information in the study is added in Section 7.3 of the final document.</p>
<p>Page 20, line 15</p>	<p>The committee should consider describing elicitation in this section.</p>	<p>Elicitation is mentioned in the Section 6.1 of the final document.</p>
<p>Page 21, lines 8-11</p>	<p>Has the committee considered soy processing facilities that would not contain any other contaminating additive sources such as the one described in Cummings et al?</p>	<p>Yes, but in the public literature, the committee did not find other relevant data regarding soy processing facilities.</p>
<p>Page 24, lines 8-11</p>	<p>In addition to occupational variables influencing the prevalence of sensitization to soy, another confounding variable could be food-related soy allergy.</p>	<p>(1) The text summarizes the findings by Quirky et al. (2006). In this study no data were presented on the confounding of food-related soy allergy. (2) Since data on prevalence and incidence in the general (not</p>

		occupationally exposed) population is low, the committee anticipates that this confounding did had a large impact on the results.
Page 25, line 4	As described above, inhalable soy antigen exposure was evaluated in the Cummings study and not soy allergen.	See reply on Comment No. 7
Page 25, table 2	The committee should consider including the following publication from South Africa: Harris-Roberts J, Robinson E, Fishwick D, et al. Sensitization and symptoms associated with soybean exposure in processing plants in South Africa. <i>Am J Irid Med</i> 201 2;55:458-464. The authors studied 4 soy processing plants and found 14% (19/1 36) prevalence of soy sensitization using the ImmunoCAP method.	The study is included in Table 2.
Page 26, line 9	The committee should clarify the potential confounders associated with the Cummings study. In the results of the Cummings et al. manuscript, it is clear that the authors adjusted for a variety of confounding variables. See Cummings et al <i>Eur Respir J.</i> 2010; 36(5):1007-1015.	The committee added information on the confounding risk factors, which were included by the authors in the analyses.
Page 26, Section 7.2.3	The committee should consider mention of potential cross reactivity to birch pollen, as described in the following publication: Mittag D, Vieths S, Vogel L, et al. Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: clinical investigation and molecular characterization of allergens. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2004; 113:148-154.	In the paper by Mittag et al., the cross-reactivity between the soybean allergen 'Gly m 4' is studied in relationship with birch pollen allergy. The information is added to the section.
Page 27, line 13	As described above, inhalable soy antigen exposure was evaluated in the Cummings study and not soy allergen.	See reply on Comment No. 7
Page 27, line 17-24	Worker exposure to soy additives occurs in baking environments, but this is not the case in processing or manufacturing plants. These working environments typically do not include additives.	The committee added a sentence on this topic in this summary, and in other parts of the final document.
Page 27, lines 17-28	In addition to simultaneous exposures, the committee has overlooked the soy manufacturing process as a potential confounding variable for worker exposure. Green et al. conducted an IgE inhibition study and demonstrated that in comparison to pre-processed soy flake, processed soy powders averaged a 56% reduction in IgE reactivity. Based on this dataset, differences between pre- and post processing environments should be addressed by the committee. This comment should also be addressed in relation to heterogeneity that is discussed by the committee	The committee did not include data on the difference between pre- and postprocessing, since this advisory report is limited to processed soybean flour. Data on the heterogeneity are therefore limited to the working circumstances of workers who are exposed to flour dust from processed soybeans only.

	on Page 30 line 7. See Green et al Clin Exp Allergy. 2011; 41 (7):1022-1 030.	
Page 29, Section 9.1	The committee should consider mention of work-related flu like illness, which was found in two studies, as described in the following publications: 1) Harris-Roberts J, Robinson E, Fishwick D, et al. Sensitization and symptoms associated with soybean exposure in processing plants in South Africa. Am J md Med 2012; 55:458-464; 2) Cummings KJ, Gaughan DM, Green BJ, etal. Flu-like illness among workers at a soy processing plant. Am J md Med. 2013; 56:520-521.	The information is added to the text.
Page 30, Section 9.2	The following publication is a follow-up to Spies et al. 2008: Harris-Roberts J, Robinson E, Fishwick D, et al. Sensitization and symptoms associated with soybean exposure in processing plants in South Africa. Am J md Med 2012; 55:458-464. Although it does not include quantitative exposure metrics, it warrants mention in this section.	A remark is made in this section.
Page 30, lines 20 and 21	As described above, the committee should also address that post-processed soy products resulted in a decrease in IgE reactivity suggesting structural changes to the soy protein allergens during processing. See Green et al Clin Exp Allergy. 2011; 41 (7):1 022-1030.	See reply on Comment No. 14 and 39 .
Page 30, line 34	As described above, inhalable soy antigen exposure was evaluated in the Cummings study and not soy allergen.	See reply on Comment No. 7
Page 32, line 35	Allergen should be noted as soy antigen.	See reply on Comment No. 7
Page 32 and 33, Section 9.2.1	<p>This comment concerns the calculation of the reference value of 128 ng/m³. To understand how you arrived at the formula:</p> <p>(1) $RR = 1 + 0.0039 \times \text{exp conc}$, we made the following assumptions:</p> <p>i) You used the coefficient 0.0039 from the linear passion model fitted through the 0,0 origin</p> <p>ii) You assumed that the risk in the reference population was 2 ($R = 2$)</p> <p>iii) You assumed that the risk in the exposed population was given by:</p> $R = 2 + 0.0039 \text{ exposure (although this was not in the empirical model used to get the coefficient of 0.0039).}$ <p>If we then derive the RR formula for an additional risk of 1% in the exposed population we get:</p> $3/2 = (2 + 0.0039x)/2$	<p>(1) The '1' (intercept) in the formula $RR = 1 + 0.0039 \times \text{exp conc}$ does not represent the background risk, but the relative risk at baseline.</p>

	<p>Thus $1.5 = 1 + (0.0039x)/2$ Solving for x then gives us $0.0039x = 1$, And $x = 1/0.0039 = 256.4 \text{ ng/m}^3$</p> <p>If we do a calculation as a risk difference we get: $3 - 2 = 2 + 0.0039x - 2$. Which again gives us $x = 1/0.0039 = 256.4 \text{ ng/m}^3$</p> <p>Please comment on why the divisor of 2 is not on the $0.0039x$ term, thus getting a solution of $x = 0.5/0.0039 = 128 \text{ ng/m}^3$.</p> <p>(2) Since a linear fit through the data points when the 6% prevalence of sensitization for the high exposure group is included seems far from the exposure-response relationship seen in Figure 1 on page 31, we suggest including a second estimate based on excluding the high exposure group. When we did this we get the coefficient to be 0.0263. Solving for the reference value with the same assumptions as above gives us a reference exposure value of $1/0.0263 = 38 \text{ ng/m}^3$. With your calculation it would be $0.5/0.0263 = 19$. Since you are trying to estimate a reference value at the lower end of exposure, this approach may be more defensible.</p>	<p>(2) The committee discussed this matter in Section 9.2.1.</p>
<p>Page 33, line 3, 5, 6</p>	<p>As described above, allergen should be noted as soy antigen.</p>	<p>See reply on Comment No. 7</p>
<p>Page 33, line 5</p>	<p>The wrong unit has been used in the rounded off value. 0.128 ng should either be 128 nanograms or 0.128 micrograms. There is a decimal point error: 0.128 ng allergen/m³ should be 128. As discussed above, perhaps the reference value should be 256 instead of 128 ng/m³.</p>	<p>A correction is made in the final text.</p>
<p>Page 33, line 12-14</p>	<p>It remains unclear whether a risk assessment based on sensitization would protect against allergic symptoms. It is widely accepted that elicitation of clinical symptoms for sensitized individuals may occur at or below an OEL derived to prevent induction of sensitization in naive individuals. See Dotson GS et al J Occup Environ Hyg. 201 5;12 Suppl 1 : S82-S98.</p>	<p>(1) In the publication by Dotson et al. no data on flour dust from soybeans are presented; the publication is limited to chemical low molecular weight allergens, such as diisocyanates. (2) It is possible that sensitized persons may develop allergic symptoms at lower exposure levels than is the case for getting sensitized, and therefore may be at extra risk. However, an OEL is used in preventing occupational illness, and therefore, should be derived for healthy, non-sensitized (naive)</p>

		workers. In Section 9.4 (groups at extra risk) a note is made on this specific group of vulnerable workers. (3) Please note that the reference value as derived by the DECOS, does not prevent new cases of sensitization (and allergic symptoms), but rather minimizes it.
Page 34, line 10	Reference to allergen should be removed as previously described.	See reply on Comment No. 7
Page 35-42	Many of the references presented in the advisory report on soybean flour dust have been repeated throughout the reference section.	The reference list is adjusted.
Page 55, table	The column exposure information” should be edited to reflect that inhalable soy antigen exposure was evaluated in the Cummings study and not soy allergen.	See reply on Comment No. 7

2 Reactie op commentaar Nevedi

Response to comments Nevedi

Op 16 juni 2016 heeft de Gezondheidsraad per brief gereageerd op het commentaar van het *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) op het concept van het advies *Flour dust from processed, de-hulled soybeans*. De reactie staat hieronder, in dezelfde taal als het oorspronkelijke commentaar (Engels).

On June 16, 2016, the Health Council sent a letter to the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) in response to the comments on the draft report on Flour dust from processed-, de-hulled soybeans. The response is cited below.

Hartelijk dank voor uw belangstelling voor het openbare conceptadvies over meelstof van fijngemalen gepelde sojabonen (kortweg aangeduid als sojameelstof), dat de Commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen (GBBS) van de Gezondheidsraad in november 2015 heeft uitgebracht. De Commissie GBBS stelt uw commentaar en suggesties op prijs. Namens de voorzitter van de Gezondheidsraad geef ik u in deze brief puntsgewijs een reactie van de commissie op uw commentaar.

Algemeen

De commissie benadrukt dat zij adviseert vanuit het wetenschappelijk perspectief. Zij bekijkt dus wat vanuit dat perspectief nodig is om een gezondheidskundige advieswaarde of – in geval van allergenen - een referentiewaarde te kunnen afleiden voor de stof waarover de minister van SZW advies heeft gevraagd. Het is vervolgens een beleidsafweging van de minister om dit advies over te nemen met inachtneming van andere factoren en overwegingen, zoals de economische haalbaarheid, de technische meetbaarheid, de aanpak van beschermende beheersmaatregelen in de praktijk, en de (wettelijke) kaders voor een inbedding aan te geven. Dit betekent dat de commissie niet op al uw commentaren kan ingaan en deze alleen ter kennisgeving heeft aangenomen, zoals uw opmerking dat een referentiewaarde moet worden vastgesteld op een zodanig niveau dat een werkgever met metingen kan aantonen dat hij voldoet aan deze referentiewaarde, en dat het gebruik van een referentiewaarde duidelijk voordelen moet bieden in het arbeidsomstandighedenbeleid. Ook de door u gehanteerde ondergrens van 10% van de voorgestelde referentie-waarde (commentaar 3.3) is een uitvoeringsbeslissing waarover de Gezondheidsraad geen uitspraak kan doen.

Specifiek

(1) *Geïdentificeerde gebruiken (commentaar 3.1), “In de samenvatting van het rapport wordt onder ‘Fysische en biochemische eigenschappen’ alleen het gebruik van sojameel als broodverbeteraar benoemd”.* Antwoord: In de betreffende paragraaf van de samenvatting is toegevoegd dat sojameelstof ook in de diervoederindustrie wordt gebruikt.

(2) *Dosis-effect relatie (commentaar 3.2), “Uit de beschrijving van het onderzoek (zowel in het advies rapport van de GR als in de publicatie in European Respiratory Journal) wordt niet*

duidelijk of de tussen-, binnen-persoonsvariatie een rol speelt bij de hoogte van de blootstelling. Hiermee voldoet de blootstellingsbepaling niet aan stand van de arbeidshygiënische wetenschap". Antwoord: Het is algemeen bekend dat in de praktijk bij beroepsmatige blootstelling sprake is van een zekere variatie in de blootstelling tussen individuele werknemers, ook bij vergelijkbare werktaken. Ook zijn er verschillen in gevoeligheid tussen werknemers. De vraag is of, en zo ja, hoe hiervoor gecorrigeerd moet worden bij het afleiden van een referentiewaarde. In deze situatie acht de commissie correctie niet nodig, omdat die variatie is verdisconteerd binnen de blootstellingsgroepen van de studie waarop de referentiewaarde is gebaseerd.

(3) Dosis-effect relatie (commentaar 3.2), "De spreiding van de blootstelling binnen de functiegroepen is groot. De blootstelling overlapt voor een aanzienlijk deel tussen de laag-middel- en hoog-blootgestelde homogene blootstellingsgroep. Vooral bij allergische aandoeningen is de rol van middelingsduur en piekbelasting bij de sensibilisatie niet duidelijk (referentie Dotson et al.2015). Door de overlap in blootstellingswaarde van de 8-uurs metingen kan een effect vertekend zijn. Medewerkers uit de hoog blootstellingscategorie kunnen in theorie lagere blootstellingen hebben dan medewerkers uit een lage categorie. Dit is de tweede onzekerheid in de blootstellingsbepaling". Antwoord: De commissie is het eens dat er een onzekerheid zit aan de blootstellingskant, welke kan leiden tot non-differentiële misclassificatie. Dit wil zeggen dat de blootstellingsresponsrelatie tot een afvlakking en dus een onderschatting van de blootstelling zal leiden en niet tot een overschatting. Hier is de commissie in het slothoofdstuk bij de selectie van de studie uitvoerig op in gegaan. Helaas hebben de onderzoekers van de studie geen individuele blootstellingsgegevens beschikbaar gesteld, wat het ideale uitgangspunt zou zijn voor het afleiden van een referentiewaarde.

De onzekerheid in de blootstelling vindt de commissie niet zo hoog dat zij afziet van het afleiden van een referentiewaarde. Wel is door de onzekerheid er voor gekozen om een eenvoudiger wiskundig rekenmodel te gebruiken, omdat de blootstellingsgegevens 'te grof' zijn voor de meer complexe rekenmodellen.

Het artikel van Dotson e.a. is gericht op chemische laag moleculaire allergenen en niet op biologische hoog moleculaire allergenen; allergenen in sojameelstof behoren tot de laatste groep. Aangezien tussen deze twee groepen een verschil is in immunologisch werkingsmechanisme, is voorzichtigheid geboden met het betrekken van de conclusies van Dotson e.a. op sojameelstof.

(4) Dosis-effect relatie (commentaar 3.2), "In de studie wordt geen aandacht besteed aan functiecategorieën toegekend aan de werknemers in de jaren voordat het onderzoek is uitgevoerd. Hierdoor kunnen medewerkers die in het verleden hoog-blootgesteld zijn nu in een lage blootstellingsgroep vallen. Dit vertroebelt de dosis effect relatie". Antwoord: Dat klopt. Aan de andere kant vonden de onderzoekers geen associatie tussen 'Solae job tenure' / 'history ever workers as a contractor' en werkgerelateerde gezondheidseffecten. Deze twee parameters geven iets weer van de blootstelling uit het verleden. Voor de commissie geeft dit commentaar daarom niet voldoende aanleiding om de studie af te wijzen.

(5) Dosis-effect relatie (commentaar 3.2), "Op basis van de resultaten van het onderzoek kan, vanwege de opzet van het onderzoek, geen dosis-effect relatie worden vastgesteld voor een piekblootstelling. Omdat zoals eerder genoemd bij allergenen het niet duidelijk is welke

blootstellingsmaat (piek, 8-uurs gemiddelde, cumulatieve blootstelling) bepalend is voor het risico op sensibilisatie, is niet duidelijk dat met een referentiewaarde voor een acht uren tijdgewogen gemiddelde de gezondheid van de medewerkers afdoende wordt beschermd”.

Antwoord: De commissie deelt deze mening niet. In de eerste plaats zijn de onderzoeksgegevens van voldoende kwaliteit om een achtuurswaarde te kunnen afleiden. Daarnaast geldt bij blootstelling aan sojameelstof dat er altijd een risico is op het optreden van sensibilisatie, hoe laag de blootstelling ook is; de term ‘afdoende beschermd’ is dus – vanuit het perspectief van de gezondheid - relatief. In de tweede plaats vindt de commissie dit commentaar minder relevant, omdat de wettelijke grenswaarden nu eenmaal gebaseerd zijn op de blootstellingsconcentratie die is gemiddeld over een achturige werkdag; om effecten van piekblootstelling te voorkomen kan daarnaast ook een grenswaarde worden gehanteerd die is gebaseerd op een concentratie die is gemiddeld over een 15 minuten durende blootstelling. Voor sojameelstof kan een dergelijke 15-minuten grenswaarde op basis van de beschikbare wetenschappelijke gegevens niet worden afgeleid.

(6) Dosis-effect relatie (commentaar 3.2), “In het gebruikte onderzoek is de prevalentie van sensibilisering in de hoogst blootgestelde groep lager dan die in de laag en middel blootgestelde groep. Gesuggereerd wordt dat dit mogelijk veroorzaakt wordt door het “healthy worker”-effect waarbij medewerkers die ernstige klachten ontwikkelen het bedrijf verlaten of worden ingezet op plekken in het bedrijf waar de blootstelling zoveel lager is dat er geen gezondheidseffecten optreden. Als andere mogelijkheid wordt genoemd het ontwikkelen van tolerantie, waarbij in een voorheen gesensibiliseerde persoon metertijd de soja specifieke IgE concentraties weer afnemen. Desondanks acht de commissie de studie en de beschrijving van de documentatie voldoende robuust om er een dosis-effect relatie op te baseren”. Antwoord: Het ‘healthy-worker’ effect is een veel beschreven bias die op kan treden bij dergelijk opgezet onderzoek. Dit is welbekend in de wetenschappelijke wereld. Ook het fenomeen van tolerantie is bekend. Maar dat deze fenomenen optreden hoeft niet op voorhand te betekenen dat de gegevens ongeschikt zijn voor het afleiden van een referentiewaarde. Zoals beschreven in het advies (sectie 9.2.1) heeft de commissie overwogen om daarom de hoogste blootstellingsgroep uit te sluiten, maar heeft zij daarvan afgezien om andere redenen. Daarbij speelt ook dat voor het afleiden van een referentiewaarde vooral het lage deel in de blootstellingsresponscurve het meest relevant is. Het uitsluiten van de hoogste blootstellingsgroep zou waarschijnlijk hebben geleid tot een lagere referentiewaarde.

(7) Proportionaliteit (commentaar 3.4), “Op basis van de beschikbare literatuur kan niet worden vastgesteld of de voorgestelde referentiewaarde de gezondheid van werknemers afdoende beschermd. Ook is niet duidelijk of de gekozen dosis-effect relatie de juiste is”. Antwoord: Zie de antwoorden op voorgaande commentaren over de blootstellingsresponsrelatie.

(8) Proportionaliteit (commentaar 3.4), “Binnen de sector worden medewerkers blootgesteld aan verschillende allergenen gelijktijdig. Er is enige overlap tussen de allergenen in het sojameel en in de andere grondstoffen gebruikt binnen de sector. Niet duidelijk is hoe dit het risico voor de gezondheid beïnvloedt”. Antwoord: Dit gegeven is geen argument om geen referentiewaarde af te leiden voor een bepaald allergeen.

(9) *Proportionaliteit (commentaar 3.4), "Het vaststellen van de blootstelling aan sojameelallergenen vraagt een aanzienlijke meetinspanning zonder dat duidelijk wordt dat het vaststellen van de daggemiddelde blootstelling bijdraagt aan het beschermen van de gezondheid van de werknemers. Om het effect in de werknemers te meten is onderzoek in bloed nodig".* Antwoord: Zie ook antwoorden op voorgaande commentaren over de blootstellingsresponsrelaties. Aanvullend aan het toetsen van de blootstelling op de werkplek aan de grenswaarde is altijd de mogelijkheid beschikbaar om periodiek arbeidsgeneeskundig onderzoek te doen door het uitvoeren van sensibilisatietesten. Het nut en noodzaak daarvan kan worden afgestemd met de arbodienst.

(10) *Conclusie (commentaar 4), "Er is niet aangetoond dat de door de commissie voorgestelde richtwaarde voor sojameelstof, de bescherming van de werknemers die worden blootgesteld aan dit stof verbeterd of zelfs maar afdoende beschermd. De voorgestelde meetmethode is ongeschikt om aan te tonen of aan de richtwaarde wordt voldaan. Daarom moet op dit moment geen richtwaarde worden vastgesteld en moet de gezondheid van de werknemers gewaarborgd worden door een kwalitatieve aanpak op basis van de vaststelling dat sojameelstof een respiratoire sensibiliserende stof is".* Antwoord: De commissie is het niet eens met deze bevinding. Zie de antwoorden op voorgaande commentaren over blootstellingsresponsrelaties. De commissie realiseert zich dat de studie die als uitgangspunt is gebruikt voor het afleiden van een referentiewaarde, sterke en zwakke punten kent. Dit is duidelijk verwoord in het advies. Maar de sterke punten zijn zwaarwegender dan de zwakke punten, mede ingegeven door het feit dat er werknemers zijn die daadwerkelijk lichamelijke klachten ondervinden van blootstelling aan meelstof van bewerkt soja. Het spreekt voor zich dat als er nieuwe wetenschappelijke gegevens beschikbaar komen over de blootstellingsresponsrelatie tussen beroepsmatige blootstelling aan sojameelallergenen en sensibilisatie, het advies in de toekomst wellicht herzien moet worden.

De Gezondheidsraad heeft het advies over sojameelstof op 16 juni 2016 gepubliceerd. Bijgaand treft u een exemplaar aan. Zoals in de eerdere correspondentie is aangegeven, zijn op de dag van de publicatie van het advies uw commentaar en de reactie van de commissie hierop (deze brief) voor het publiek openbaar gemaakt via onze website (www.gezondheidsraad.nl). Daarbij worden uw naam, bedrijf en plaats waar het bedrijf is gevestigd genoemd.

3 Reactie op commentaar Georganiseerd Overleg Bakkersbedrijf

Response to comments Georganiseerd Overleg Bakkersbedrijf

Op 16 juni 2016 heeft de Gezondheidsraad per brief gereageerd op het commentaar van het *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) op het concept van het advies *Flour dust from processed, de-hulled soybeans*. De reactie staat hieronder, in dezelfde taal als het oorspronkelijke commentaar (Engels).

On June 16, 2016, the Health Council sent a letter to the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) in response to the comments on the draft report on Flour dust from processed-, de-hulled soybeans. The response is cited below.

Hartelijk dank voor uw belangstelling voor het openbare conceptadvies over meelstof van fijngemalen gepelde sojabonen (kortweg aangeduid als sojameelstof), dat de Commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen (GBBS) van de Gezondheidsraad in november 2015 heeft uitgebracht. De Commissie GBBS stelt uw commentaar en suggesties op prijs. Namens de voorzitter van de Gezondheidsraad geef ik u in deze brief puntsgewijs een reactie van de commissie op uw commentaar.

Algemeen

PreventPartner heeft de bewijskracht van de in het advies geëvalueerde onderzoeken beoordeeld aan de hand van de kwaliteitscriteria voor het beoordelen van literatuur voor het opstellen van medische richtlijnen. Daarbij staan experimentele onderzoeken en onderzoeken met een prospectief cohortdesign in hoog aanzien bij het bepalen welke behandeling (interventie) het meest effectief is. De commissie is het eens dat onderzoek met zo'n design te prefereren is boven quasi-experimenteel en observationeel epidemiologisch onderzoek; in de medische wereld wordt dan ook veel experimenteel onderzoek uitgevoerd, bij voorkeur in een gerandomiseerde en dubbelblinde setting. Wat het onderzoek betreft naar associaties tussen beroepsmatige blootstelling aan bestaande stoffen en nadelige gezondheidseffecten, is het veel lastiger, soms zelfs ethisch onverantwoord en onmogelijk om onderzoek met een dergelijk design uit te voeren (er is immers sprake van een bestaande situatie). Ook is het onderzoek niet op interventie gericht. De meest waardevolle gegevens worden in de praktijk dan ook verkregen uit observationeel onderzoek. Daarom worden in de arbeidsepidemiologie gegevens van observationeel onderzoek regelmatig gebruikt voor de kwantitatieve risicoanalyse. Dit betekent wel dat bijzondere aandacht nodig is voor de onzekerheden die observationeel onderzoek met zich meebrengt. De commissie heeft naar aanleiding van uw commentaar de onzekerheden helderder in het advies over sojameelstof verwoord.

Kwaliteitsbeoordeling

De commissie gaat hieronder alleen in op de onderwerpen die door PreventPartner in niveau 3 of 4 zijn beoordeeld en daarmee een zwakke bewijskracht zouden hebben.

(1) Versturende factoren en effecten (punt 11, niveau 3), “De invloed van de blootstelling aan andere allergenen op het ontstaan van gezondheidsrisico’s door co-blootstelling wordt niet behandeld”; “De studies geven niet aan in welke mate de resultaten vertekend kunnen zijn door co-blootstelling aan andere allergenen”. Antwoord: Voor het afleiden van een referentiewaarde heeft de commissie daarom alleen de studies geselecteerd waarbij co-blootstelling onwaarschijnlijk is. In de studie van Cummings e.a. (2010) is nauwelijks sprake van co-blootstelling doordat in de fabriek waar het onderzoek plaatsvond alleen gewerkt werd met soja.

(2) Irritatie (punt 14, niveau 4), “ De commissie vindt in de studies onvoldoende onderbouwing dat de gezondheidseffecten worden veroorzaakt door irritatie door stofblootstelling”; “De commissie trekt hier de conclusie door dat een immunologische verklaring voorrang heeft boven een verklaring gebaseerd op irritatie door stof”. “In studies zijn voor beide mechanismen aanwijzingen gevonden. Het bewijs voor een immunologische reactie op blootstelling is overtuigend”. Antwoord: Een reden dat de commissie de immunologische verklaring voorrang geeft boven de specifieke reactie (irritatie), is dat het gesensibiliseerd raken en het ontwikkelen van allergische klachten een onomkeerbaar proces is. Dat wil zeggen dat je – bij voortzetting van de blootstelling - de rest van je leven klachten houdt, zelfs bij relatief geringe blootstelling. Bij (specifieke) irritatie is dat niet het geval en kunnen klachten voorkomen worden als de blootstelling laag genoeg is. Vanwege de onomkeerbaarheid worden de allergische reacties als een ernstiger gezondheidseffect gezien dan het optreden van irritatie en daarom beschouwt de commissie die als het kritische effect (zie discussie in paragraaf 9.1 van het advies). De commissie heeft daarnaast geen gegevens gevonden die erop wijzen dat irritatie bij een lagere blootstellingsconcentratie optreedt dan de immunologische reacties. Mocht dit wel het geval zijn geweest dan had de commissie irritatie als uitgangspunt gekozen, wetende dat de gezondheidkundige advieswaarde op basis van die gegevens dan ook voldoende bescherming zou bieden tegen de immunologische reacties.

(3) Gezondheidskundige grenswaarde (punt 19, niveau 4), “In de literatuur is geen waarde voor de blootstelling gevonden waaronder geen sensibilisatie optreedt. De commissie komt op basis van het ontbreken van die wetenschappelijke gegevens tot de conclusie dat op dit moment geen gezondheidkundige grenswaarde kan worden vastgesteld”; “Deze conclusie wordt gedeeld. Dit is echter onvoldoende bewijs voor de overweging om een referentiewaarde op basis van een lineair regressiemodel af te leiden”; “Bij alle blootstellingen wordt sensibilisatie bewezen. Een lineair verband tussen de hoogte van de blootstelling en de prevalentie voor sensibilisatie is niet aangetroffen”. Antwoord: De commissie heeft de voorkeur om bij het afleiden van een gezondheidkundige advieswaarde of referentiewaarde de beste fit van de blootstellingsrespons-relatie te kiezen door lineaire en verschillende niet-lineaire wiskundige modellen toe te passen. De beschikbare gegevens zijn echter onvoldoende om zo’n analyse te kunnen uitvoeren; er is dus geen antwoord op de vraag welk model de beste fit geeft. Daardoor had de commissie nog twee opties over die vaker worden toegepast in de kwantitatieve risicoanalyse bij beroepsmatige blootstelling aan stoffen. Geen van beide opties is ideaal en

kent zijn sterke en zwakke punten. De eerste is een referentiewaarde afleiden op basis van het 'klassieke' LOAEL-model (lowest-observed adverse effect level), waarbij het laagste blootstellingsniveau wordt gekozen waarbij nog sensibilisatie is waargenomen (het allerlaagste meetpunt). De tweede is een simpel lineaire model, waarbij alle gemeten punten worden gebruikt. De commissie heeft de voorkeur voor dat laatste, omdat hierbij de gegevens van alle blootstellingsmetingen worden betrokken. Zie ook de discussie in paragraaf 9.2 van het advies.

(4) Dosis-respons relaties (punt 20, niveau 4), "De blootstelling aan allergenen is bepaald aan de hand van de hoeveelheid geëxtraheerd eiwit. Sensibilisering is vastgesteld door het meten van de immunoglobuline-spiegel tegen sojameel-eiwit bij de deelnemers aan de studie. In het onderzoek bestond een positieve relatie tussen aanstellingsduur en huiduitslag en tussen werk gerelateerde astmatische symptomen en specifieke sensibilisatie. De klok-vorm in de relatie waarbij de hoogst blootgestelde groep een lagere prevalentie had voor sensibilisatie is onvoldoende verklaard door de onderzoekers. De commissie komt met aanvullende overwegingen maar geen bewijs"; "Er is geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende allergenen. De deelnemers zijn doormiddel van een vragenlijst ondervraagd op symptomen. Het onderzoek vond geen duidelijke relatie tussen blootstelling aan allergenen uit sojameelstof en sensibilisering en gezondheidseffecten. De relevante blootstelling voor het ontstaan van sensibilisatie is niet bewezen". Antwoord: Om een goed inzicht te krijgen in de hoogte van de blootstelling is het niet persé nodig om onderscheid te maken tussen de verschillende eiwitallergenen die voorkomen in bewerkt sojameelstof. Daarbij volstaat het totaal eiwitgehalte (soja-antigeengehalte) als representatieve blootstellingsmaat. Dit is een algemeen geaccepteerde handelswijze. Wat de klokvormige relatie betreft, dit is een veelvoorkomend fenomeen dat vaker wordt gevonden in dwarsdoorsnede onderzoeken naar beroepsmatige blootstelling. Het optreden van het 'healthy-worker'-effect en (in deze situatie) mogelijk ook tolerantie, is inderdaad met de in de studie gekozen onderzoeksopzet lastig te bewijzen. Deze twee vormen van onderzoeksbias vertroebelen de blootstellingsrespons-relatie in het hogere blootstellingsbereik en daarmee feitelijk de hele relatie. Daar staat tegenover dat de gegevens in het lagere blootstellingsbereik wel degelijk wijzen op het bestaan van een relatie, waarbij bij toenemende blootstelling ook het aantal gevallen van sensibilisatie en klachten toeneemt. Voor het afleiden van een referentiewaarde is juist het lage blootstellingsbereik het meest relevant. Er zijn dus volgens de commissie voldoende aanwijzingen voor het bestaan van een relatie en dus is het mogelijk om een referentiewaarde af te leiden.

(5) Referentiewaarde (punt 21, niveau 4), "De commissie constateert dat geen gezondheidkundige grenswaarde kan worden afgeleid en gebruikt één studie met onvoldoende correlatie tussen blootstelling en respons voor het afleiden van een referentiewaarde. Er wordt onvoldoende motivatie gegeven voor het afleiden van een referentiewaarde uit deze studie"; "De keuze voor een lineair regressiemodel is onvoldoende onderbouwd". Antwoord: Zie de antwoorden op de commentaren 3 en 4. Verder heeft de commissie in paragraaf 9.2.1 verduidelijkt waarom zij wel van mening is dat deze ene studie als uitgangspunt gebruikt kan worden voor het afleiden van een referentiewaarde.

(6) Korte duur grenswaarde (punt 22, niveau 4), "De commissie heeft geen gegevens gevonden waaruit een limiet voor piekblootstelling kan worden afgeleid"; "Er was een significante correlatie tussen de piekblootstellingen bij groepen en sensibilisatie". Antwoord: Er was

inderdaad een significante associatie tussen piekblootstelling en sensibilisatie, maar de gegevens waren te beperkt om daaruit een STEL (concentratie gemiddeld over een blootstellingsduur van 15 minuten) te kunnen afleiden.

Conclusies

(7) *“De kwantitatieve relatie tussen blootstelling aan soja-allergenen en sensibilisatie heeft een zwakke correlatie. Daardoor is de relevante blootstelling voor het ontstaan van sensibilisatie niet bewezen”*. Antwoord: Zie het antwoord op commentaar 4.

(8) *“De keuze voor een lineair regressiemodel voor het afleiden van een referentiewaarde is onvoldoende onderbouwd”*. Antwoord: Zie de antwoorden op de commentaren 3 en 4.

(9) *“Er zijn onvoldoende motieven voor het afleiden van een referentiewaarde voor de sensibilisatie door sojameel-allergenen door middel van een lineair regressie model. Het is daardoor niet ondenkbaar dat bij het verschijnen van nieuwe studies de afgeleide waarde zal wijzigen”*. Antwoord: Zie de antwoorden op de commentaren 3 en 4.

De commissie realiseert zich dat de studie die als uitgangspunt is gebruikt voor het afleiden van een referentiewaarde, sterke en zwakke punten kent. Dit is duidelijk verwoord in het advies. Maar de sterke punten zijn zwaarwegender dan de zwakke punten, mede ingegeven door het feit dat er werknemers zijn die daadwerkelijk lichamelijke klachten ondervinden van blootstelling aan meelstof van bewerkt soja. Het spreekt voor zich dat als er nieuwe wetenschappelijke gegevens beschikbaar komen over de blootstellingsresponsrelatie tussen beroepsmatige blootstelling aan sojameelallergenen en sensibilisatie, het advies in de toekomst wellicht herzien moet worden.

De Gezondheidsraad heeft het advies over sojameelstof op 16 juni 2016 gepubliceerd. Bijgaand treft u een exemplaar aan. Zoals in de eerdere correspondentie is aangegeven, zijn op de dag van de publicatie van het advies uw commentaar en de reactie van de commissie hierop (deze brief) voor het publiek openbaar gemaakt via onze website (www.gezondheidsraad.nl). Daarbij wordt uw naam, bedrijf en plaats waar het bedrijf is gevestigd genoemd.