FACTSHEET

Ziek door ENDOTOXINEN?

04-02-2019

Nederlands Centrum
voor Beroepsziekten

FACTSHEET

Ziek door ENDOTOXINEN?

04-02-2019

Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB)
Coronel Instituut voor Arbeid en Gezondheid
Amsterdam UMC
Locatie: Academisch Medisch Centrum
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
tel. 020 566 5387
e-mail: ncvb@amc.nl

© 2019 www.beroepsziekten.nl

FACTSHEET

Ziek door ENDOTOXINEN?

Inhoud

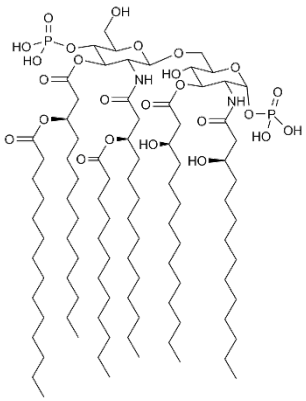
WAT ZIJN ENDOTOXINES 4
OMVANG PROBLEMATIEK 4
WAAR KOMEN MEDEWERKERS IN CONTACT MET ENDOTOXINEN? 5
ENDOTOXINEN & SICK BUILDINGS 5
RELEVANTE BEROEPEN 5
WELKE WET- EN REGELGEVING IS VAN TOEPASSING? 6
ARBOWET 6
ARBOBESLUIT 6
ARBOREGELINGEN 6
EUROPESE REGELGEVING 6
BLOOTSTELLING IN LUCHT METEN 6
DE LAL TEST 6
ENDOTOXINE EENHEDEN (EU) 7
B-D-GLUCAAN 7
GRENSWAARDE 7
WANNEER HEEFT METEN ZIN? 8
GAAT HET OM CMR-STOFFEN? 8
GEZONDHEIDSEFFECTEN 8
TOXISCH-ORGANISCHE STOFSYNDROOM; 8
"MONDAY MORNING FEVER" 9
ACUTE LOKALE KLACHTEN 9
ACUTE SYSTEMISCHE KLACHTEN 9
CHRONISCHE KLACHTEN 9
KWETSBARE GROEPEN 10
BIOMONITORING ENDOTOXINE 10
MEDISCHE DIAGNOSTIEK 10
ACUTE EFFECTEN NA EEN EENMALIGE BLOOTSTELLING 11
EFFECTEN NA EEN LANGDURIGE BLOOTSTELLING 11
BLOOTSTELLING AAN MEERDERE STOFFEN TEGELIJK 11
PREVENTIEVE MAATREGELEN 11
BIOLOGISCH ARBEIDSHYGIËNISCHE PRINCIPE (BAH-PRINCIPE) 11
BESTRIJDING AAN DE BRON 12
TECHNISCHE MAATREGELEN 12
ORGANISATORISCHE MAATREGELEN 13
ARBEIDSOMSTANDIGHEDEN SPREEKUUR EN PMO 13
PERSOONLIJKE BESCHERMINGSMIDDELEN 13
GENERIEKE MAATREGELEN 13
VACCINATIE 13

© 2019 www.beroepsziekten.nl

MEDISCHE BEHANDELING NAAR AANLEIDING VAN EEN ONBESCHERMDE BLOOTSTELLING 13
CHECKLIJST: HOE STEL JE EEN BEROEPSZIEKTE VAST? 14
STAP 1. DIAGNOSE; 14
STAP 2. BLOOTSTELLING; 14
STAP 3. CAUSALITEIT; 15
STAP 4. HOBBY; 15
STAP 5. OVERWEGINGEN; 15
STAP 6 PREVENTIE; 15
BEROEPSZIEKTE COPD 16
REFERENTIES 16

Wat zijn endotoxinen[1]

Endotoxinen zijn een onderdeel van de buitenmembraan van Gram-negatieve bacteriën en zogenaamde cyanobacteriën of blauwalgen. Endotoxinen komen vrij bij het afsterven van deze organismen. Endotoxinen bestaan uit een lipopolysaccharide (LPS) molecuul, dat bestaat uit polysaccharide ketens verbonden met een lipide deel. Het lipide deel, het Lipide A, bestaat uit een lange keten vetzuren. Het lipide A-deel is verantwoordelijk voor de toxische effecten van endotoxine [2].



Omvang problematiek

Recente schattingen geven aan dat de in Nederland aan endotoxine blootstelde populatie relatief groot is. Dit hangt samen met het de relatief grote agro-industrie in Nederland. Hoog blootgestelde categorieën werknemers zijn te vinden in de agrarische sector en gerelateerde sectoren zoals de voedingsmiddelenindustrie. De omvang van de risicopopulatie in deze bedrijfstakken betreft naar schatting zeker 100.000-200.000 werknemers [1].

Mensen worden in overwegende mate blootgesteld aan endotoxinen door inademing. Een aantal belangrijke, veelvoorkomende en sterk verschillende voorbeelden van bronnen zijn:

1) Bacteriën die afkomstig zijn uit ontlasting (agro-industrie, dagverblijven, mogelijk humane gezondheidszorg of ouderenzorg) of mest (veehouderij) en gebonden aan stofdeeltjes zich via de lucht verspreiden [3-9];
2) Bacteriën die op planten [10] of op productiegewassen groeien [11] en bij de oogst, opslag of verwerking van het gewas vrijkomen;
3) Bacteriën die afkomstig zijn van de huid of vacht van mensen en dieren. Op plaatsen waar veel mensen bij elkaar komen (scholen, peuterspeelzalen, kinderdagverblijven) [12] . Een warme, vochtige en slecht geventileerde omgeving kunnen aanleiding geven tot de groei van bacteriën en schimmels;

© 2019 www.beroepsziekten.nl

4) Bacteriën in het proceswater van bepaald fabrieksprocessen, waterzuivering [13], slipverwerking waar sprake is van recirculerend proceswater. Dit kan leiden tot groei van micro-organismen, waaronder bacteriën en schimmels en daarmee ook tot het vrijkomen van endotoxinen uit het proces [14-20].

Externe omstandigheden (warmte, vochtigheid en aanwezigheid van voedingsstoffen) hebben een directe invloed op het aantal gramnegatieve bacteriën in een bepaalde omgeving. Omgevingen waarin bacteriën zich (exponentieel) kunnen vermeerderen, leiden in de regel tot een sterk verhoogde blootstelling. Te denken valt aan natte processen waarbij in het proceswater voedingsmiddelen aanwezig zijn en de temperatuur groei bevordert.

Waar komen medewerkers in contact met endotoxinen?

Onderstaand een niet limitatieve lijst van sectoren waarbij er sprake kan zijn van een verhoogde kans op blootstelling aan endotoxinen:

1) Pluim- en veehouderij, fruit en groenteteelt, dierenverzorgers, bos en landbouw en mestverwerking;
2) Verwerking en opslag van: granen, mais, koffie, noten, planten, afval, kruiden, dierlijke materialen, biologische materialen, bloemen, etc.
3) Industrieën zoals voedselverwerking, vuilverwerking, katoen en papierverwerking;
4) Waterzuivering , grondsanering, rioolwerkers;
5) Natuurwerkers, houthakkers, boswerkers, jagers en slagers;
6) Reizigers, expats, reddingswerkers die wonen en werken onder slechte arbeidsomstandigheden, zoals slecht geventileerde ruimtes, slechte hygiëne, verontreinigd voedsel;
7) Plaagdierbestrijders, medewerkers werkzaam in groten, industriële schoonmakers, slopers en woning saneerders;
8) Geüniformeerde beroepen die te maken hebben met hulpverlening en rampenbestrijding;
9) Medewerkers werkzaam in ruimtes en kantoren met een slecht binnenklimaat.

Endotoxinen & Sick Buildings

Endotoxinen komen ook in de woonomgeving voor. In woningen met intensievere bewoning (“crowding”) en huisdieren worden hogere niveaus gevonden.

Recent zijn studies gepubliceerd die aangeven dat de niveaus in scholen vele malen hoger zijn dan in de woonomgeving en geassocieerd kunnen zijn met gezondheidsklachten bij de kinderen en leerkrachten [12, 21].

Relevante beroepen

In vrijwel alle beroepen waarbij sprake is van contact met dieren of plantaardig materiaal, afvalverwerking en compostering is sprake van potentieel relevante blootstelling aan endo- en mycotoxinen. De bronnen hiervan zijn divers. Het kunnen fecale resten zijn of huidschilfers, rottende biologische materialen, zoals bladeren, aarde, etc.

Daarnaast is mogelijk sprake van blootstelling in beroepen die te maken hebben met intensief contact met mensen (in kantoorgebouwen, scholen, andere publieke gebouwen) zoals in het

© 2019 www.beroepsziekten.nl

onderwijs en in de zorg. Bijvoorbeeld bij onvoldoende ventilatie of door achterstallig onderhoud van verontreinigde klimaatsystemen. Een overzicht van beroepen is in de literatuur te vinden op [22].

Welke wet- en regelgeving is van toepassing?

Arbowet

Endotoxinen vallen onder de laagste risico-categorie van het besluit biologische factoren (niet infectieuze agentia; toxinen). In de richtlijn en de uitwerking ervan in de Arbowet ligt de nadruk sterk op infectieziekten. In de Europese Richtlijn is aan de definitie van biologische agentia nog toegevoegd welke effecten deze kunnen veroorzaken: “biologische agentia zijn micro-organismen, met inbegrip van die welke genetisch zijn gemodificeerd, celculturen en menselijke endoparasieten die een infectie, allergie of toxiciteit kunnen veroorzaken.” Hiermee wordt aangegeven dat het niet alleen gaat om het infectierisico, maar bijvoorbeeld ook om de toxische en allergene risico’s als gevolg van blootstelling aan allergenen en toxische stoffen afkomstig van micro-organismen. Praktisch gezien zijn toxinen chemische stoffen en gezien de voorstellen voor grenswaarden worden ze ook als zodanig gereguleerd, als stof(fen) zonder eigenaar.

Arbobesluit

Er zijn geen specifieke arbobesluiten met betrekking tot endotoxine.

Arboregelingen

Er zijn geen specifieke arboregelingen die betrekking hebben op endotoxine.

Europese regelgeving

Er bestaat geen Europese grenswaarde voor endotoxine.

Blootstelling in lucht meten

Er zijn meerdere methoden beschikbaar om endotoxine in de lucht te meten. Vrijwel alle meetmethoden in de werkomgeving zijn gebaseerd op de analyse van inhaleerbaar stof.

De LAL test

Endotoxine is meetbaar met de Lymulus Amebocyte Lysaat (LAL) test, die functioneert op basis van een enzymsysteem geproduceerd uit het serum van de Molukkenkreeft. Molukkenkreeften worden hiervoor aan de oostkust van de Verenigde Staten gevangen, “afgetapt” en weer losgelaten.

Deze test wordt al tientallen jaren met diverse modificaties gebruikt om endotoxinen in de leef- en werkomgeving te meten. De meest gebruikte modificatie is de chromogene kinetische test. Endotoxine wordt in dit assay gemeten door een kleurreactie te volgen bij een golflengte van 405nm. De snelheid in toename van de optische densiteit is een maat van de endotoxine concentratie. Door endotoxine te meten in een reeks standaard monsters,

© 2019 www.beroepsziekten.nl

waarmee een ijklijn wordt verkregen, en de monsters uit de werkomgeving hiermee te vergelijken kan de concentratie worden bepaald. De reagentia worden door gespecialiseerde laboratoria geleverd. Voor een volledig overzicht wordt verwezen naar het arbokennisnetdossier endotoxinen.

Endotoxine eenheden (EU)

De concentratie wordt uitgedrukt in “Endotoxine Units” per monster. Het LAL-assay is uiterst gevoelig en kan endotoxine bij zeer lage concentraties in oplossing meten, tot 0,001 en 0,0005 EU/ml. In de lucht hangt de detectiegrens af van het totaal bemonsterde volume, maar in de werkomgeving bestaan zelden serieuze detectieproblemen. De “endotoxine units” zijn een maat voor de biologische activiteit van een monster en dit wordt als relevanter gezien dan de ‘massa’. De endotoxine internationale unit (IU) is gedefinieerd als de specifieke activiteit van een gegeven massa van de internationale standaard; het is equivalent aan de EU.

β-d-Glucaan

Naast het direct meten van endotoxinen, kan ook (1-3)-β-d-glucaan bepaald worden. (1-3)-β-d-glucaan is een chemisch bestanddeel uit de wand van onder andere schimmels en correleert sterk met endotoxinen [23-25].

Grenswaarde

Voor endotoxine is al in 1998 door de Gezondheidsraad een grenswaarde voorgesteld van 50 EU/m^3 gedurende een werkdag (8-uur tijd gewogen gemiddelde). Door de SER is in de daaropvolgende jaren een grenswaarde voorgesteld van 200 EU/m^3 die als praktisch haalbaar werd gezien. Dit advies is eerst door het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid overgenomen maar korte tijd na de introductie weer ingetrokken.

Door de Gezondheidsraad is in samenwerking met de “Nordic Expert Group” in een recent advies voor endotoxine een grenswaarde voorgesteld van 90 Endotoxine Units/m^3 gedurende de werkdag (8-uur tijd gewogen gemiddelde).[26] Deze grenswaarde gaat uit van respiratoire effecten op de luchtwegen en wordt geacht zowel tegen acute als chronische effecten op de luchtwegen te beschermen.

Voor de buitenlucht heeft de Gezondheidsraad een grenswaarde van 30 EU/m^3 vastgesteld. Het doel van deze grenswaarde is om de omwonende van intensieve veehouderijbedrijven te beschermen tegen emissies en wordt er gewerkt aan een toetsingskader voor endotoxinen [27, 28]. Dit naar aanleiding van publicaties dat er in de omgeving van intensieve veehouderijbedrijven meer longontstekingen werden gezien.[4, 5]

In een tweetal studie van Duquenne et al [29] en Spaan et al [30], is een overzicht gegeven van de endotoxine niveaus in de verschillende sectoren. Zo is er in aardappelteelt, vlas - en graanproductie sprake van een geometrisch gemiddelde blootstelling van 2700 EU/m^3 (range 100-140.000) en meelverwerking, diervoederproductie en rijst, mais en graan verwerking een geometrisch gemiddelde blootstelling van 500 EU/m^3 (range 2-150.000).

© 2019 www.beroepsziekten.nl

Wanneer heeft meten zin?

In algemene zin heeft het meten van endotoxinen in een reguliere werkomgeving, bijvoorbeeld een kantooromgeving, zelden een toegevoegde waarde. Zeker als er sprake is van een diversiteit van aspecifieke klachten. Hiervoor zijn meerdere redenen.

a) Er is geen duidelijke dosis-response relatie tussen de gemeten blootstellingniveaus en de ervaren medische klachten.
b) Het gemeten blootstellingniveau is in hoge mate afhankelijk van het seizoen, vochtigheid, temperatuur en de hoeveelheid mensen in een ruimte.
c) Ook andere factoren kunnen soortgelijke klachten veroorzaken, bijvoorbeeld schimmels, mycotoxinen, temperatuur, luchtvochtigheid, fijn stof en CO_2. Daarnaast kunnen mogelijk ook niet biologische en fysische determinanten een rol spelen, bijvoorbeeld psychosociale factoren, zoals verstoorde arbeidsverhoudingen. Een multidisciplinaire aanpak van zowel de bedrijfsarts als een arbeidhygiënist is dan ook altijd aangewezen.

Er is een uitzondering waarbij binnenklimaat mogelijk wel een toegevoegde waarde hebben, namelijk als er sprake is van eenduidige klachten door meerdere werknemers (sick building syndrome). Aan de hand van een werkplekonderzoek, anamnese - waarbij er ook aandacht is voor werkomstandigheden en psychosociale factoren - objectiveren van de medische klachten en eventueel gerichte metingen, kan stap-voor-stap de puzzel ontrafeld worden en een oorzaak gevonden worden voor de gezondheidsklachten.

Gaat het om CMR-stoffen?

Uit de literatuur komt een beeld naar voren van een omgekeerde dosis-respons relatie (d.w.z. een beschermende relatie) tussen de blootstelling aan endotoxines en het ontwikkelen van bepaalde types longkanker. Met andere woorden, blootstelling aan endotoxinen lijkt te beschermen tegen longkanker. Het onderliggende mechanisme voor dit beschermende effect is nog onduidelijk [31-33].

Gezondheidseffecten

Toxisch-organische stofsyndroom;

Het Toxisch-organische stofsyndroom treedt op na blootstelling aan endo- en mycotoxinen en metaaldampen (zinkoxide) [34]. Blootstelling aan deze drie agentia veroorzaakt een stijging van een diverse cytokines, o.a. TNF, interleukine 6 en 8. TNF (Tumor necrotising factor) veroorzaakt de systemische klachten zoals koorts en rillingen. IL6 en IL8 veroorzaken lokale klachten, bijvoorbeeld in de longen waar ze een lokale ontstekingsreactie veroorzaken. Bij een massale blootstelling aan bacteriën en endotoxinen in de bloedbaan, bijvoorbeeld bij een darmperforatie, leidt dit tot hoge koorts, een septische shock en soms zelfs tot massale uitvallen van vitale orgaanfuncties.

Het klachtencomplex dat kan optreden na een hoge acute blootstelling (algehele malaise, rillingen, hevig transpireren en koorts) wordt in de literatuur ook wel beschreven als het “Organic Dust Toxic Syndrome” (“ODTS”). [35, 36] ODTS treedt in de regel op bij veel hogere niveaus en vaak bij piekblootstellingen van meer dan 100 - en tot 1000 EU/m^3.

© 2019 www.beroepsziekten.nl

“Monday morning fever”

Typisch voor het Toxisch-organische stofsyndroom is dat er een tolerantie optreedt. Na een blootstelling ontstaan er na een paar uren klachten. Vaak zijn dit atypische, griepachtige klachten en worden vaak niet als zodanig herkend.

Echter in de loop van de week worden deze klachten minder. Er ontstaat een tolerantie. Men neemt aan dat dit te maken heeft met het cytoplasmatisch eiwit metallothioneïne. Dit eiwit bindt de endo- en mycotoxinen of metalen, waardoor er een soort tijdelijke neutralisatie optreedt. Als de blootstelling stopt, verdwijnt binnen twee dagen ook de tolerantie. Vandaar de naam maandagochtendkoorts. De aandoening is zelflimiterend en zonder behandeling verdwijnen de symptomen binnen 24-48 uur.[37] Het is voor de bedrijfsarts belangrijk kennis te hebben over dit fenomeen omdat het ook als diagnosticum gebruikt kan worden.

Blootstelling aan endotoxine kan aanleiding geven tot verschillende arbeidsgerelateerde gezondheidsklachten. Er kan onderscheid worden gemaakt in:

- Acute lokale (long) klachten;
- Acute systemische klachten;
- Chronische klachten.

Acute lokale klachten

Zoals eerder beschreven is er voornamelijk sprake van aerogene blootstelling aan endotoxines. De longen zijn dus het primaire doelorgaan. Luchtwegklachten kunnen al optreden bij relatief lage blootstelling, net boven de door de Gezondheidsraad voorgestelde grenswaarde van 90 EU/m^3. Al direct na inademing kunnen zich de volgende klachten voordoen: droge hoest, kortademigheid, een acute vermindering van de longcapaciteit en systemische klachten zoals koorts en algehele malaise. Werkgerelateerde blootstelling aan endotoxines is ten slotte geassocieerd met bronchiale reactiviteit, kortademigheid en het ontwikkelen van astma [38, 39].

Acute systemische klachten

Als de blootstelling voortduurt, kunnen aansluitend ook klachten ontstaan van benauwdheid (dyspneu), hoofdpijn en zelfs gewrichtsklachten. Dit op basis van een lokale ontstekingsreactie veroorzaakt door bovengenoemde cytokines.

Deze endotoxine geïnduceerde klachten kunnen zich heftiger manifesteren bij werknemers met een zogenaamde atopische constitutie (bijvoorbeeld dauwworm en hooikoorts), astma of pre-existent longlijden. Het omgekeerde is echter niet het geval. Atopie en hooikoorts komen namelijk minder voor bij kinderen die zijn opgegroeid in een endotoxine rijke omgeving, zoals een boerderij [40].

Chronische klachten

Vaak wordt pas in de laatste jaren van het werkzame leven duidelijk dat de persisterende blootstelling aan endotoxinen COPD heeft veroorzaakt. [8, 41, 42] COPD is een afkorting van de Engelse term 'Chronic Obstructive Pulmonary Disease'. COPD is een verzamelnaam van verschillende longafwijkingen zoals chronische bronchitis en longemfyseem. Net als bij de acute klachten is een IL6 en IL8 gemedieerde ontstekingsreactie het mechanisme achter COPD, waarbij vooral de kleine luchtwegen en bronchioli worden aangedaan. Een ander kenmerk van COPD is dat de beschadiging

© 2019 www.beroepsziekten.nl

van het longweefsel veelal onomkeerbaar is. Vaak worden het beschadigde (hoogwaardige) longweefsel vervangen door bindweefsel.

Een van de belangrijkste risicofactoren van COPD is het roken van tabak. COPD is door de verminderde longdiffusiecapaciteit een invaliderend aandoening die aanleiding geeft tot veel medische beperkingen (hoesten, slijm opgeven, vermoeidheid, afname inspanningsvermogen en frequente exacerbaties).

In dierexperimenteel onderzoek en bij vrijwilligers zijn aanwijzingen gevonden dat een blootstelling aan endotoxines stemmings- en neurocognitieve klachten kan veroorzaken [43-45].

Kwetsbare groepen

Extra gevoeligheid voor endotoxine kan ook het gevolg zijn van een combinatie van een medische aandoening en blootstelling. Dit moet worden ingeschat op basis van een adequate multidisciplinaire RI&E. Risicogroepen met een verhoogde kwetsbaarheid specifiek voor endotoxine zijn (niet limitatief):

- Werknemers met atopische klachten;
- Werknemers met een allergische constitutie;
  Werknemers met bestaande of pre-existente hart en longproblematiek;
- Werknemers met overgewicht;
- Werknemers die roken.

Bekend is dat werknemers met atopische of allergische klachten al bij lagere niveaus van endotoxine blootstelling klachten kunnen krijgen. Daarnaast bestaan, los van een atopische constitutie of allergie, ook verschillen in individuele gevoeligheid voor endotoxine. Deze verschillen in gevoeligheid hebben in ieder geval voor een deel een genetische basis, maar dit is niet eenvoudig vast te stellen.

Biomonitoring endotoxine

Er zijn verschillende instrumenten beschikbaar voor het vaststellen van de blootstelling.

Op groepsniveau kan een inschatting van de blootstelling worden verkregen door het vaststellen van de symptomen en longonderzoek. Dit is geen nauwkeuring methode omdat ook andere factoren een rol kunnen spelen zoals fijn stof, chemische stoffen, fysische factoren en andere biologische agentia, zoals mycotoxinen en schimmels

Tegenwoordig zijn er meerdere meetinstrumenten. Deze meetinstrumenten meten met name markers van ontstekingsreacties in lichaamsvloeistoffen, zoals slijm uit de neus (een zogenaamde “neuslavage”) of uit de luchtwegen (een zogenaamde “broncheo-alveolaire lavage”). In werkgerelateerde situaties is biomonitoring veelal niet geïndiceerd omdat de diagnose ook op basis van de anamnese, tijdsbeloop en werkplekonderzoek gesteld kan worden.

Medische Diagnostiek

Uit de literatuur blijkt dat er sprake is van een dosis-afhankelijke relatie tussen blootstelling aan endotoxinen en parameters van de longfunctie (FEV1/FCV). [3, 46, 47] Hetzelfde geldt voor β-d-Glucaan [48, 49]. Hierbij kan er onderscheid worden gemaakt in acute effecten na een eenmalige blootstelling en de effecten na een langdurige blootstelling.

© 2019 www.beroepsziekten.nl

Acute effecten na een eenmalige blootstelling

Naast de eerdergenoemde klachten, zoals een droge hoest en kortademigheid, werd een tijdelijk relatieve afname van de FEV1 gezien van 20% bij een blootstelling aan klinische relevante dosseringen endotoxinen.

Effecten na een langdurige blootstelling

Epidemiologische studies suggereren een associatie tussen een chronische endotoxine blootstelling en chronische bronchitis. Indien bij een niet roker COPD wordt gediagnostiseerd, met daarnaast een arbeidsanamnese met een verhaal van langdurige blootstelling aan anorganisch (fijn stof, kwarts, silica etc.) en organisch (o.a. mycotoxinen) stof dan is er waarschijnlijk sprake van een COPD als beroepsziekte. Ongeveer 15-20% van de rokers ontwikkelen uiteindelijk COPD, waarbij bacteriële endotoxine bestanddelen in de rook wellicht een rol kunnen spelen [50].

Blootstelling aan meerdere stoffen tegelijk

De American Thoracic Society en de European Respiratory Society concluderen in diverse documenten en statements dat blootstelling aan gassen, dampen en chemische stoffen voor 10-25% van de nieuwe astma en COPD gevallen op volwassen leeftijd verantwoordelijk is. Een knelpunt hierbij is wel dat er vaak in werkomstandigheden sprake is van meerdere blootstellingen tegelijk, bijvoorbeeld fijnstof, irriterende stoffen, kwarts, silica, mycotoxinen blootstelling en metaalrook. Voorbeelden hiervan zijn bijvoorbeeld de vuilnisverwerking en veterinaire sector, waar er naast veel stof ook desinfecterende/irriterende stoffen en biociden gebruikt worden.

Preventieve maatregelen

Biologisch Arbeidshygiënische principe (BAH-principe)

De arbeidshygiënische strategie is relevant voor alle belastende factoren op het werk en heeft een zekere hiërarchie. Specifiek voor biologische agentia is het BAH-principe ontwikkeld (biologisch arbeidshygiënische principe). De meest voorkomende maatregelen voor endotoxine worden onderverdeeld naar type maatregel hieronder kort besproken.

© 2019 www.beroepsziekten.nl

Tabel 1
BAH-principe (biologisch arbeidshygiënisch)

1 Bestrijding aan de bron
- A Bestrijd het agens zelf
- B Voorkom dat het agens in de bron komt
- C Bestrijd de bron (bijv. een vector, een dier), repellants
- D Desinfectie; ultraviolet licht, chemisch (let op: soms zorgt dit voor extra risico)

2 Technische maatregelen
- A Afscherming bron
- B Maak contacten overbodig: kranen en deuren automatiseren 'no touch'
- C Geen katoenen handdoeken, wel papieren
- D HEPA-filters, sluizen, overdruk, onderdruk enz.
- E Biohazardkasten
- F Pas alleen niet-poreuze materialen toe Of biocidemateriaal (koper)

3 Organisatorische maatregelen
- A Zo min mogelijk mensen bij de bronnen laten komen
- B Inrichten schoon/vuil zones
- C Beperking aantal werknemers op bepaalde plek
- D Social distancing (afstand van elkaar houden)
- E Vermijd de aanwezigheid van **zwangeren** in de gevarenzone
- F Houd de risicogroepen **(extragevoeligen)** weg van de bron

4 Persoonlijke beschermingsmiddelen
- A Afscherming huid: handschoen, kleding, schort, haarkapje, schoenen
- B Afscherming ogen: brillen, gelaatsschermen
- C Afscherming ademwegen: maskers (mond/neus)

ALTIJD bij ieder niveau doen:

I. Voorlichting geven

II. Instructie geven

III. Toezicht houden

IV. Hygiënisch werken
1. gedrag
2. handen wassen, douchen
3. contacten vermijden

V. VACCINATIE:
Altijd zo gauw er een mogelijke blootstelling is of kan komen

VI. PEP (post-expositie profylaxe):
preventief beleid/geneesmiddelen toedienen zonder dat de ziekte al aangetoond kan worden (hiv, hepatitis B en C).

VII. Therapie bij ziekte
1. **Sneldiagnose** (laten) stellen: als werknemers waarschuwingssignalen leren kennen, kunnen ze de behandelend arts snel op het goede spoor zetten
2. **Zo snel mogelijk therapie** (*Legionella*, ziekte van Weil)

(Tabel 1: uit TBV, volume 21, issue 9, 2013)

Voor meer informatie, zie verder de volgende arbokennisnet dossiers:

1) Algemeen stoffenbeleid;
2) Biologische agentia;
3) Gewasbeschermingsstoffen;
4) Biociden;
5) Irriterende en sensibiliserende stoffen;
6) Persoonlijke beschermingsmiddelen.

Bestrijding aan de bron

Bronmaatregelen om blootstelling aan endotoxine te voorkomen zijn divers. Kort passeren een aantal maatregelen de revue voor de verschillende omstandigheden waarin blootstelling aan endotoxine kan plaatsvinden.

Als het endotoxine stofgebonden voorkomt dan moet de endotoxine blootstelling worden voorkomen of verminderd door stofbestrijdingsmaatregelen die ook voor algemene stofproblematiek kunnen worden toegepast. Hier geldt het biologisch arbeidshygiënische principe. Waarbij eliminatie de voorkeur heeft boven blootstelling reducerende maatregelen. Helaas, omdat endotoxinen overal voorkomen is een bronbenadering meestal niet mogelijk.

Technische maatregelen

Om de blootstelling aan endotoxine te beheersen zijn een aantal opties aan te bevelen. In het algemeen is de arbeidshygiënische strategie voor reductie van stofblootstelling van toepassing. Toepassing van overdruk filtersystemen, puntafzuiging en ventilatie in binnenruimtes komt in tweede instantie in aanmerking.

© 2019 www.beroepsziekten.nl

Organisatorische maatregelen

Theoretisch vallen aanzienlijke effecten te behalen met het treffen van organisatorische beheersmaatregelen waarbij mens en bron gescheiden worden en werknemers korter, minder vaak of op een grotere afstand blootgesteld worden aan endotoxine. Hier kan worden gedacht aan alternatieve dienstroosters, optimaal positioneren van werknemers ten opzichte van bronnen, rekening houden met de windrichting bij uitvoering van werkzaamheden buiten, enzovoorts.

Arbeidsomstandigheden spreekuur en PMO

Daarnaast moet er aandacht zijn voor werknemers met een verhoogde medische kwetsbaarheid. In de nieuwe arbowet van 2017 zijn werkgevers verplicht laagdrempelige toegang tot de bedrijfsarts te faciliteren middels het arbeidsomstandighedenspreekuur. Een ander instrument om dit te realiseren is het preventief medisch onderzoek.

Persoonlijke beschermingsmiddelen

Persoonlijke beschermingsmiddelen worden niet aanbevolen in geval van endotoxine. Persoonlijke beschermingsmiddelen, vooral mondkapjes zoals P3 filters, leiden wel tot reductie van de blootstelling, maar in veel beroepen die worden gekenmerkt door zwaardere fysieke arbeid gaat het gebruik gepaard met praktische beperkingen.

Dergelijke beschermingsmiddelen kunnen hoogstens kortdurend, bij bepaalde kortdurende taken (piekblootstelling) worden gebruikt.

Generieke maatregelen

Voorlichting, instructies en toezicht zijn op alle beheerniveaus toepasbaar. Zo ook algemene hygiëne en een gezonde leefstijl.

Vaccinatie

Werknemers met een verhoogde medische kwetsbaarheid, kunnen baat hebben bij preventieve vaccinatie. Bijvoorbeeld, overwogen zou kunnen worden oudere werknemers, al dan niet met chronisch longlijden, preventief te vaccineren tegen een pneumokokken infectie [51].

In 2015 heeft de gezondheidsraad het advies geschreven: werknemers en infectieziekten: criteria voor vaccinatie [52]. Aan de hand van de RI&E kunnen werkgever – eventueel bijgestaan door de bedrijfsarts – vaststellen welke vaccinaties er zijn aangewezen in hun bedrijf.

Griepprik

Conform een advies van de Gezondheidsraad worden COPD-patiënten daarnaast geadviseerd zich te laten vaccineren tegen seizoensgebonden influenza (‘griepprik’). Zie ook NVAB-richtlijn seizoensgebonden influenza.

Medische behandeling naar aanleiding van een onbeschermde blootstelling

Bij een acute blootstelling is er geen specifieke en gerichte medische behandeling. De enige juiste interventie is dan het beëindigen van de blootstelling. Bij klachten passend bij het toxisch-organische stoffensyndroom zullen de klachten na een paar uur verdwijnen.

© 2019 www.beroepsziekten.nl

Dit in tegenstelling met een langdurige en chronische blootstelling. Dan kunnen er wel irreversibele longafwijking optreden. Bijvoorbeeld een geleidelijke teruglopende longcapaciteit of COPD.

De werkgever moet de bedrijfsarts dan zodanig faciliteren dat deze medewerker – in een vroeg stadium van hun ziekte – adequate medisch zorg ontvangen,

In de NVAB-richtlijn Astma en COPD wordt uitgebreid ingegaan op de onderwerpen diagnostiek, surveillance, behandeling, prognose en preventie.
Daarnaast kan meer recente informatie worden gevonden een document van de "European Respiratory Society".

Checklijst: hoe stel je een beroepsziekte vast?

Aan de hand van het zes stappenplan kan op de volgende wijze een beroepsziekte worden vastgesteld

Stap 1. Diagnose;

- Voornamelijk anamnestisch
    - Tijdsrelatie tussen blootstelling en klachten (gemiddeld een paar uur);
    - Tolerantie: bij continue blootstelling verdwijnen de klachten;
    - Als blootstelling stopt, verdwijnt de tolerantie na 24-48 uur. Bij hernieuwde blootstelling opnieuw klachten (Monday morning fever);
    - Andere collega's met soortgelijke klachten;
    - Verhoogde medische kwetsbaarheid
        - Roken;
        - Pre-existent longlijden;
        - Allergische constitutie;
- Lichamelijk onderzoek en biometrie;
    - Bij lichamelijk onderzoek veelal geen afwijkingen;
    - Leukocytose;

Stap 2. Blootstelling;

- Bevindingen werkplekonderzoek;
    - Zijn er omgevingsmetingen bekend?
- Arbeidsomstandigheden;
- Technische beheersmaatregelen,
    Is er sprake van voldoende ventilatie of een adequaat klimaatbeheersingssysteem?
- Organisatorische beheersmaatregelen,
    - Zijn er vieze en vuile zones?
    - Is er beleid t.a.v. weren van medewerkers met een onderliggend lijden;
    - Wordt er gebruik gemaakt van persoonlijke beschermingsmiddelen?
- Generieke maatregelen
    - Is er sprake van adequate voorlichting?
    - Zijn er adequate Instructies en voldoende toezicht?

© 2019 www.beroepsziekten.nl

Stap 3. Causaliteit;

- Er is sprake van overvloedig en overtuigend wettenschappelijk bewijs over en causale relatie;

Stap 4. Hobby;

- Uitvragen of er sprake is aan blootstelling aan endotoxinen, of een andere agens die aanleiding kunnen geven tot het toxisch-organische stoffensyndroom;

Stap 5. Overwegingen;

- Aan de hand van deze checklijst kan de bedrijfsarts vaststellen of er voldoende gronden zijn voor het vaststellen van een beroepsziekte;

Stap 6 Preventie;

- Bronbenadering: veelal niet mogelijk;
- Randvoorwaarde: multidisciplinaire samenwerking tussen de verschillende kerndeskundigen (zie arbokennisnet dossier);

- Technische maatregelen;
    - Voldoende ventilatie, technische specificaties klimaatsysteem;
    - Besproeien van dieren en een olie emulsie;
    - Luchtbevochtiging;
    - Toevoegen van biociden;
    - Reiniging en onderhoud van de installaties;

- Organisatorisch;
    - Omgevingsmetingen, LAL-test of (1-3) - β -d-glucaan;
    - Schone en vuile zones;
    - Weren van medewerkers met een verhoogde kwetsbaarheid;
    - Instructies, met name voor medewerkers die de Nederlandse taal niet machtig zijn;
    - Vaccinatie, speciaal bij medewerkers met een verhoogde medische kwetsbaarheid;
    - Taakroulatie;

- Persoonlijke beschermingsmiddelen;
    - Stofjassen, handschoenen en bij piekbelasting adembescherming;
    - Instructies, goed gebruik van de persoonlijke beschermingsmiddelen;

  Gezondheidsmonitoring
    - Arbeidsomstandigheden spreekuur;

© 2019 www.beroepsziekten.nl

- Periodiek werkplekonderzoek
- PMO: longitudinaal meten van de FEV1/FCV.

Beroepsziekte COPD

Hiervoor wordt verwezen naar de NCVB registratierichtlijn COPD.

Referenties

1. Smoragiewicz, W., et al., *Trichothecene mycotoxins in the dust of ventilation systems in office buildings.* Int Arch Occup Environ Health, 1993. **65**(2): p. 113-7.

2. Heederik, D., et al., *Arbokennisnetdossier Endotoxines*. 2013, PPM, NVAB, NVVA en NVVK: Utrecht.

3. Farokhi, A., D. Heederik, and L.A.M. Smit, *Respiratory health effects of exposure to low levels of airborne endotoxin - a systematic review.* Environ Health, 2018. **17**(1): p. 14.

4. Smit, L.A.M., et al., *Increased risk of pneumonia in residents living near poultry farms: does the upper respiratory tract microbiota play a role?* Pneumonia (Nathan), 2017. **9**: p. 3.

5. Freidl, G.S., et al., *Livestock-associated risk factors for pneumonia in an area of intensive animal farming in the Netherlands.* PLoS One, 2017. **12**(3): p. e0174796.

6. Spierenburg, E.A., et al., *Healthy worker survivor analysis in an occupational cohort study of Dutch agricultural workers.* Int Arch Occup Environ Health, 2015. **88**(8): p. 1165-73.

7. Basinas, I., et al., *A comprehensive review of levels and determinants of personal exposure to dust and endotoxin in livestock farming.* J Expo Sci Environ Epidemiol, 2015. **25**(2): p. 123-37.

8. Smit, L.A., et al., *Air pollution from livestock farms, and asthma, allergic rhinitis and COPD among neighbouring residents.* Occup Environ Med, 2014. **71**(2): p. 134-40.

9. Basinas, I., et al., *Exposure-affecting factors of dairy farmers' exposure to inhalable dust and endotoxin.* Ann Occup Hyg, 2014. **58**(6): p. 707-23.

10. Straumfors, A., et al., *Exposure to Wood Dust, Microbial Components, and Terpenes in the Norwegian Sawmill Industry.* Ann Work Expo Health, 2018. **62**(6): p. 674-688.

11. Gioffre, A., et al., *Exposure to airborne endotoxin in Italian greenhouses: environmental analyses.* Ind Health, 2018. **56**(2): p. 150-154.

12. Jacobs, J.H., et al., *Endotoxin levels in settled airborne dust in European schools: the HITEA school study.* Indoor Air, 2014. **24**(2): p. 148-57.

13. STOWA. *Blootstelling aan endotoxinen en het voorkomen van klachten bij werknemers van rioolwaterzuiveringsinstallaties*. 2004; 2004-41:[Available from: https://www.stowa.nl/publicaties/blootstelling-aan-endotoxinen-en-het-voorkomen-van-klachten-bij-werknemers-van.

14. Megna, M., et al., *Waste exposure and skin diseases.* G Ital Dermatol Venereol, 2017. **152**(4): p. 379-382.

15. Tolvanen, O.K., *Exposure to bioaerosols and noise at a Finnish dry waste treatment plant.* Waste Management & Research, 2016. **22**(5): p. 346-357.

© 2019 www.beroepsziekten.nl

16. Thomassen, M.R., et al., *Occupational Exposure to Bioaerosols in Norwegian Crab Processing Plants.* Ann Occup Hyg, 2016. **60**(7): p. 781-94.

17. Cyprowski, M., et al., *Endotoxin exposure and changes in short-term pulmonary function among sewage workers.* Int J Occup Med Environ Health, 2015. **28**(5): p. 803-11.

18. Duquenne, P., et al., *Exposure to airborne endotoxins among sewer workers: an exploratory study.* Ann Occup Hyg, 2014. **58**(3): p. 283-93.

19. Samadi, S., I.M. Wouters, and D.J. Heederik, *A review of bio-aerosol exposures and associated health effects in veterinary practice.* Ann Agric Environ Med, 2013. **20**(2): p. 206-21.

20. Madsen, A.M. and C.B. Matthiesen, *Exposure to aerosols during high-pressure cleaning and relationship with health effects.* Ann Agric Environ Med, 2013. **20**(3): p. 420-5.

21. Jacobs, J.H., et al., *Endotoxin levels in homes and classrooms of Dutch school children and respiratory health.* Eur Respir J, 2013. **42**(2): p. 314-22.

22. *Report - Expert forecast on Emerging Biological Risks related to Occupational Safety and Health*. 2007, EU-OSHA.

23. Kozajda, A., et al., *Inhalable dust, endotoxins and (1-3)-beta-d-glucans as indicators of exposure in waste sorting plant environment.* Aerobiologia (Bologna), 2017. **33**(4): p. 481-491.

24. Adhikari, A., et al., *Airborne microorganisms, endotoxin, and (1-->3)-beta-D-glucan exposure in greenhouses and assessment of respiratory symptoms among workers.* Ann Occup Hyg, 2011. **55**(3): p. 272-85.

25. Alwis, K.U., J. Mandryk, and A.D. Hocking, *Exposure to biohazards in wood dust: bacteria, fungi, endotoxins, and (1-->3)-beta-D-glucans.* Appl Occup Environ Hyg, 1999. **14**(9): p. 598-608.

26. *Endotoxinen - Health-based recommended occupational exposure limit*. 2010, Gezondheidsraad: Den Haag.

27. Winkel, A., et al., *Emissies van endotoxinen uit de veehouderij: een literatuurstudie voor ontwikkeling van een toetsingskader*. 2018, Wageningen UR: Utecht.

28. *Gezondheidsrisico's rond veehouderijen: vervolgadvies*. 2018, Gezondheidsraad: Den Haag.

29. Duquenne, P., G. Marchand, and C. Duchaine, *Measurement of endotoxins in bioaerosols at workplace: a critical review of literature and a standardization issue.* Ann Occup Hyg, 2013. **57**(2): p. 137-72.

30. Spaan, S., et al., *Exposure to inhalable dust and endotoxins in agricultural industries.* J Environ Monit, 2006. **8**(1): p. 63-72.

31. Ben Khedher, S., et al., *Occupational exposure to endotoxins and lung cancer risk: results of the ICARE Study.* Occup Environ Med, 2017. **74**(9): p. 667-679.

32. Boffetta, P., *Endotoxins in lung cancer prevention.* J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(5): p. 339.

33. Beane Freeman, L.E., et al., *Poultry and livestock exposure and cancer risk among farmers in the agricultural health study.* Cancer Causes Control, 2012. **23**(5): p. 663-70.

34. Kooistra, J. and S.M. Hosson de, *Klinische praktijk. Metaaldampkoorts, vaak niet herkend.* Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 2012. **156**(A4171): p. 1-4.

© 2019 www.beroepsziekten.nl

35. Smit, L.A.M., *Agricultural seed dust as a potential cause of organic dust toxic syndrome.* Occupational and Environmental Medicine, 2006. **63**(1): p. 59-67.

36. Boehmer, T.K., et al., *Cluster of presumed organic dust toxic syndrome cases among urban landscape workers-Colorado, 2007.* Am J Ind Med, 2009. **52**(7): p. 534-8.

37. *Haz-Map: endotoxin*. Available from: https://hazmap.nlm.nih.gov/category-details?id=1358&table=copytblagents.

38. Smit, L.A., et al., *Occupational endotoxin exposure reduces the risk of atopic sensitization but increases the risk of bronchial hyperresponsiveness.* Int Arch Allergy Immunol, 2010. **152**(2): p. 151-8.

39. Bardana, E.J., Jr., *10. Occupational asthma.* J Allergy Clin Immunol, 2008. **121**(2 Suppl): p. S408-11; quiz S421.

40. Spierenburg, E.A.J., et al., *Occupational endotoxin exposure in association with atopic sensitization and respiratory health in adults: Results of a 5-year follow-up.* PLoS One, 2017. **12**(12): p. e0189097.

41. May, S., D.J. Romberger, and J.A. Poole, *Respiratory health effects of large animal farming environments.* J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 2012. **15**(8): p. 524-41.

42. Brass, D.M., et al., *Chronic LPS inhalation causes emphysema-like changes in mouse lung that are associated with apoptosis.* Am J Respir Cell Mol Biol, 2008. **39**(5): p. 584-90.

43. Grigoleit, J.S., et al., *Dose-dependent effects of endotoxin on neurobehavioral functions in humans.* PLoS One, 2011. **6**(12): p. e28330.

44. Lasselin, J., et al., *Mood disturbance during experimental endotoxemia: Predictors of state anxiety as a psychological component of sickness behavior.* Brain Behav Immun, 2016. **57**: p. 30-37.

45. Kullmann, J.S., et al., *Experimental human endotoxemia enhances brain activity during social cognition.* Soc Cogn Affect Neurosci, 2014. **9**(6): p. 786-93.

46. Bunger, J., et al., *A 5-year follow-up study on respiratory disorders and lung function in workers exposed to organic dust from composting plants.* Int Arch Occup Environ Health, 2007. **80**(4): p. 306-12.

47. Oldenburg, M., U. Latza, and X. Baur, *Exposure-response relationship between endotoxin exposure and lung function impairment in cotton textile workers.* Int Arch Occup Environ Health, 2007. **80**(5): p. 388-95.

48. McSharry, C., et al., *Decreased FEV1 % in asthmatic adults in Scottish homes with high Environmental Relative Moldiness Index values.* Clin Exp Allergy, 2015. **45**(5): p. 902-907.

49. Iossifova, Y.Y., et al., *House dust (1-3)-beta-D-glucan and wheezing in infants.* Allergy, 2007. **62**(5): p. 504-13.

50. Barnes, R.L. and S.A. Glantz, *Endotoxins in tobacco smoke: shifting tobacco industry positions.* Nicotine Tob Res, 2007. **9**(10): p. 995-1004.

51. *Vaccinatie van ouderen tegen pneumokokken*. 2018, Gezondheidsraad: Den Haag.

52. Ruitenberg, E.J., et al., *Werknemers en infectieziekten. Criteria voor vaccinatie*. 2014, Gezondheidsraad: Den haag.

© 2019 www.beroepsziekten.nl

© 2019 www.beroepsziekten.nl