

Extrapolatie van orale naar respiratoire blootstelling

Popelko [1] besprak in 1987 in een Editorial de (on)mogelijkheden om het gezondheidsrisico te schatten bij respiratoire blootstelling, als men vrijwel alleen over onderzoeksgegevens beschikt die via orale inname zijn verkregen. Een bekend en berucht probleem bij bijv. het vaststellen van advieswaarden voor de MAC. In 1958 werd reeds een voorstel voor extrapolatie gedaan [2]. Van der Kreek en schrijver dezes [3] hebben in 1979 een poging gewaagd. De Gezondheidsraad [4] kwam in 1985 met een 'Advies inzake uitgangspunten van normstelling' teneinde tot een inzichtelijke opbouw van advieswaarden voor niet-mutagene, -carcinogene en -immunotoxische stoffen te komen; dit rapport besprak deze problematiek slechts zijdelings. Men kan alleen bij systemische en niet bij lokaal werken de stoffen verwachten dat, althans in principe, extrapolatie van orale naar respiratoire blootstelling mogelijk is. Bij respiratoire inname passeert het agens niet eerst de lever zoals bij orale inname; dit kan op zijn minst een kwantitatief en soms ook een kwalitatief verschil geven in het ontstaan van toxische metabolieten; bij stoffen met een lange biologische halfwaardetijd zal echter dit verschil vermoedelijk niet groot zijn. De Werkgroep van Deskundigen kan bij het opstellen van advieswaarderapporten gegevens van orale blootstelling niet negeren, als er geen redelijke hoeveelheid toxiciteitsgegevens bij respiratoire blootstelling bestaat. Popelko e.a. [5] vergeleken onlangs de LC₅₀- en LD₅₀-waarden voor 49 stoffen; de ratio tussen de orale en de respiratoire doses varieerden van 0,1 tot 55, wat niet bepaald wijst op een goede mogelijkheid om van de ene opname weg naar de andere te extrapoleren bij kortdurende blootstelling. Er bestaat echter vooral behoefte aan gegevens over langdurige blootstelling bij het opstellen van advieswaarden.

Popelko [1] wees op de vele onzekerheden. De procentuele resorptie (passief of actief) tussen darm en long kan aanzienlijk verschillen; bij blootstelling aan weinig oplosbaar stof kan er op den duur in de long nog veel oplosbaar worden, terwijl daarentegen de verblijftijd in de darm veel korter is. De mogelijkheden van biotransformatie in de long (via de macrophagen) kunnen sterk verschillen van die in de lever; organische nitraten worden bijvoorbeeld in één passage door de lever al compleet omgezet in niet-actieve metabolieten. Met name bij stoffen met een korte halfwaardetijd zijn de verschillen in kinetiek tussen de oraal en respiratoir ingenomen stoffen aanzienlijk. Bovendien is de orale blootstelling vaak intermitterend, de respiratoire blootstelling meer gelijkmatig, terwijl de dosis per tijdseenheid mede het risico kan bepalen; bij caviae bleek bijvoorbeeld dat de minimale letale dosis van HCN twintigmaal groter was wanneer het over ruim een uur gelijkmatig werd toegediend dan bij dezelfde orale dosis ineens. Bij respiratoire blootstelling speelt de bloed/lucht verdeelingscoëfficiënt een grote rol. Bij orale inname wordt echter de snelheid van resorptie niet hierdoor bepaald; daarom kan orale inname niet alleen leiden tot een grotere fluctuatie in de concentratie in het bloed maar ook tot een hogere concentratie in de lever dan in andere organen. De wijze van inname kan ook het kritisch orgaan bepalen, evenals de niet-nadelige effect-dosis. Dit is met name het geval als het agens reactief is (bijv. formaldehyde) of langdurig in de toegangsweg achterblijft (bijv. weinig oplosbaar stof). Paraquat is een van de weinige stoffen met een kritisch orgaan (de long) dat onafhankelijk is van de inname weg. Verantwoorde extrapolatie van orale naar respiratoire inname is pas mogelijk wanneer men met name de kinetiek van het agens in afhankelijkheid van de weg van inname kent. Extrapolatie wordt des te meer verantwoord, wanneer de procentuele resorptie in het darmkanaal en de luchtwegen bekend is, de biologische halfwaardetijd minstens 24 uur bedraagt, er geen effecten zijn op de innameplaats zelf, er geen biotransformatie in de darm en de luchtwegen plaatsvindt, het

agens vrij goed oplosbaar is in de lichaamsvloeistoffen en tenslotte wanneer er voldoende informatie bestaat over de toxiciteit (expositie-responsrelatie, niet-nadelige effect-dosis) bij langdurige orale blootstelling. Als de informatie op de meeste punten onvoldoende is, is extrapolatie van orale naar respiratoire blootstelling niet mogelijk. Naarmate er minder aan de genoemde voorwaarden voldaan is, moet de veiligheidsfactor groter worden.

Voor de zoveelste keer wordt het weer duidelijk dat onderzoek naar de kinetiek van de stoffen, o.a. de afhankelijkheid van de weg van inname,

broodnodig is, zowel bij dier als mens.

R.L. Zielhuis

Referenties

- [1] Popelko, W.E., Brit. J. Med. 44 (1987) 649-651.
- [2] Stokinger, M.E., R.L. Woodward, J. Am. Water Association, 50 (1958) 515-529.
- [3] Zielhuis, R.L. en F.W. van der Kreek, Int. Arch. Occup. and Environ. Health 42 (1979) 191-201 en 42 (1979) 203-215.
- [4] Gezondheidsraad. Advies inzake uitgangspunten voor normstelling; de inzichtelijke opbouw van advieswaarden voor niet-mutagene, niet-carcinogene en niet-immunotoxische stoffen. Rapportnr. 31, 1985.
- [5] Popelko, W.E. e.a. Toxicology and Industrial Health 1 (1986) 153-175.

Congres Mens en Arbeid

Van 26 tot en met 29 september 1988 wordt in het Congresgebouw te Den Haag het congres Mens en Arbeid gehouden. De opzet van dit congres is zo veel mogelijk deskundigen en praktijkmensen op het gebied van de arbeidsomstandigheden samen te brengen voor uitwisseling van ideeën en ervaringen. Bovendien is voorzien in diverse excursies naar Belgische en Nederlandse bedrijven.

Het congres heeft zowel een Benelux als een Nederlands 'karakter'. De Nederlandse congresdagen zijn op 27, 28 en 29 september a.s. met de volgende programma-onderdelen

27 september

- Welzijnswerkshop;
- Lustrum Arboraad;
- Bedrijf- en bedrijfstak gerichte activiteiten.

28 september

- Ledenvergaderingen;
- Platform: congresmiddag samenwerkende beroepsverenigingen;
- Arbobeleid in de praktijk;
- Arbobeleid in de bouwonderneming.

29 september

- Dag voor de OR, Dienst-of Medezeggenschapscommissies;
- Symposium toxische stoffen;
- GAK-themadag;
- Gehalogeneerde koolwaterstoffen;
- Optimale en maximale automatisering;
- Veiligheid en de rol van de operator.

Het Beneluxcongres vindt plaats op 26 en 27 september. Thema's van die dagen zijn onder meer:

- Benelux-samenwerking en EG-activiteiten over veiligheid, gezondheid en welzijn;
- Invulling en EG-richtlijnen in de Benelux;
- Rugklachten en het werk;
- Nieuwe technologieën;
- Human resources.

Tijdens het congres is er een informatiemarkt over kwaliteit van de arbeid.

Het congres is bedoeld voor arbo-deskundigen, managers, personeelsfunctionarissen, beleidsmedewerkers en werknemersvertegenwoordigers. Inlichtingen: Het organisatiebureau, Postbus 5665, 1007 AR Amsterdam, tel. 020-5498431.

MENS & ARBEID
L'HOMME AU TRAVAIL