

Dossier Endotoxinen

Opgesteld door:
Dick Heederik / NVvA
André Verbeek / BA&O
Peter Wielaard / NVVK
Jaap Maas / NVAB

Maart 2013

Inhoudsopgave

1.	Beschrijving onderwerp	4
1.1	Achtergrond, definities en afbakening endotoxinen	4
1.2	Psychosociale aspecten van het werken met endotoxinen	6
2.	Relevante werksituaties	7
2.1	Omvang problematiek	7
2.2	Hoog risicopopulaties	7
2.3	Relevante beroepen	9
3.	Risico-inventarisatie- en evaluatie	10
3.1	Uitgangspunten	10
3.2	Schatten van de endotoxineconcentratie	10
3.3	Metten van endotoxinen	10
3.4	Meting van effecten door endotoxine	14
4.	Wetgeving	15
4.1	Arbowet	15
4.2	Arbobesluit	15
4.3	Arboregelingen	15
4.4	Overige nationale regelgeving	15
4.5	Europese regelgeving	15
5.	Beleid	16
5.1	Arboconvenanten	16
5.2	CAO afspraken	16
5.3	Branche afspraken	16
5.4	Standaardisatie en normalisatie	16
5.5	Certificering	16
6.	Beheersmaatregelen	17
6.1	Arbeidshygiënische strategie	17
6.1.1	Bronmaatregelen	17
6.1.2	Organisatorische maatregelen	18
6.1.3	Technische maatregelen	18
6.1.4	Persoonlijke beschermingsmiddelen	18
6.2	Psychosociale aspecten van beheersmaatregelen	18
6.3	Implementatie van beheersmaatregelen	19
6.3.1	Algemeen	19
6.3.2	Versterken arbeidsveiligheid	20
7.	Medisch onderzoek	21
7.1	Gezondheidseffecten en beroepsziekten	21
7.2	Diagnostiek	25
7.4	Preventief medisch onderzoek inclusief vroegdiagnostiek	27

8.	Werkgeversverplichtingen	29
9.	Werknemersverplichtingen	30
10.	Werknemersrechten	31
10.1	Rechten individuele werknemer	31
10.2	Rechten medezeggenschapsorgaan.....	31
11.	Praktijkverhalen	32
11.1	Voorbeelden van blootstelling aan endotoxine in Nederland.....	32
12.	Referenties	33
13.	Referentie auteurs	34
14.	Geraadpleegde literatuur	35

1. Beschrijving onderwerp

1.1 Achtergrond, definities en afbakening endotoxinen

Endotoxinen

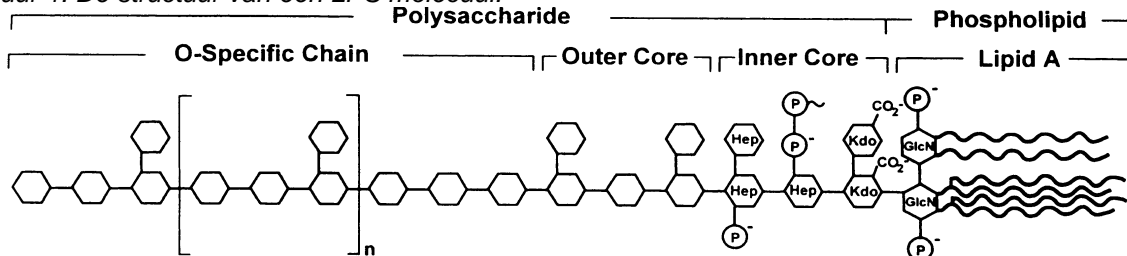
Ontstaan endotoxine

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. Het zijn grote moleculen, die gebonden aan bacterieresten en stofdeeltjes of als waterdeeltje met daarin endotoxine, zich in de omgeving kunnen verspreiden. Omstandigheden die het vrijkomen van stof bevorderen, bevorderen ook het vrijkomen van endotoxinen. Aanwezigheid van vocht wordt vaak geassocieerd met geringere stofbelasting, maar in geval van micro-organismen kan het juist tot groei leiden.

Molecuulstructuur endotoxine

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. De ketenlengte kan verschillen tussen endotoxinen afkomstig van verschillende soorten bacteriën. Hiervoor verschilt ook de toxiciteit afkomstig van verschillende bacteriën.

Figuur 1. De structuur van een LPS molecuul.



Endotoxine als complex

Hoewel de term endotoxine en LPS vaak als synoniemen worden gebruikt is dat niet zo. Endotoxine refereert aan het toxine dat aanwezig is op de celwand van een Gram-negatieve bacterie. Aan het molecuul kunnen eiwit moleculen of andere celwand fragmenten gebonden zijn, met endotoxine wordt dus het agglomeraat bedoeld.

Voorkomen van endotoxinen

Endotoxine komt in de meeste gevallen gebonden aan stofdeeltjes of in oplossing in water voor. Het endotoxine is afkomstig van bacteriën die weer verschillende bronnen kunnen hebben. Een aantal belangrijke, veelvoorkomende en sterk verschillende voorbeelden van bronnen zijn:

- Bacteriën die op planten of op productiegewassen groeien en bij de oogst of verwerking van het gewas vrijkomen;
- Bacteriën die afkomstig zijn uit ontlasting (kinderdagverblijven, mogelijk humane gezondheidszorg of ouderenzorg) of mest (veehouderij) en gebonden aan stofdeeltjes zich via de lucht verspreiden;
- Bacteriën die afkomstig zijn van de huid of vacht van mensen en dieren. Op plaatsen waar veel mensen bij elkaar komen (scholen, peuterspeelzalen, kinderdagverblijven) kunnen deze bacteriën zich in de omgeving verspreiden.
- Bacteriën in het proceswater van bepaald fabrieksprocessen waar sprake is van recirculerend proceswater. Dit kan tot groei van micro-organismen, waaronder bacteriën leiden en daarmee ook tot het vrijkomen van endotoxinen uit het proces.

Dus, vrije LPS moleculen kunnen gebonden aan stof, maar ook in oplossing voorkomen, bijvoorbeeld in mist of waterig aerosol, afkomstig van diverse industriële processen. Endotoxinen komen meestal vrij in het milieu als een bacterie sterft en oplost en de dode delen zich verspreiden door luchtstroming of bewerking van endotoxine bevattend materiaal. Blootstelling aan endotoxinen is in eerste instantie altijd in verband gebracht met blootstelling aan wat wel “organisch stof” werd genoemd; stof van plantaardige of dierlijke oorsprong. In eerste instantie wordt dan gedacht aan allerlei processen die met agrarische activiteit in verband wordt gebracht en contact met plantaardige of dierlijke materialen. Maar juist het feit dat ook relevante blootstelling voorkomt in bijvoorbeeld publieke ruimten zoals scholen geeft aan dat dit niet altijd het geval is. Endotoxinen die door mensen worden afgegeven (“shedded” in het engels) kunnen tot voldoende blootstelling leiden om gezondheidseffecten te veroorzaken. Dus overal waar sprake kan zijn van blootstelling aan bacteriën of groei van bacteriën is potentieel blootstelling aan endotoxinen te verwachten.

Vermeerdering van micro-organismen

De aanwezigheid aan endotoxine is geassocieerd is met de aanwezigheid van micro-organismen, met name van Gram-negatieve bacteriën. De aanwezigheid van micro-organismen wordt door een aantal factoren bepaald. 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 of minimaal toelaat.

Andere toxinen en MAMPs

Endotoxinen worden herkend door het aangeboren immuunsysteem. Er zijn meerdere moleculaire structuren van microorganismen die door dit onderdeel van het immuunsysteem worden herkend en men spreekt wel van “micro-organism associated molecular patterns” of te wel MAMPs. Er zijn MAMPs van verschillende micro-organismen die ook tot vergelijkbare gezondheidseffecten kunnen leiden als endotoxinen, zoals glucanen afkomstig van schimmels, maar endotoxine behoort tot de meest potente MAMPs. Andere MAMPs worden niet behandeld in dit dossier.

Exotoxinen en mycotoxinen

Daarnaast produceren sommige micro-organismen actief nog toxinen (exotoxinen) waardoor eventuele infectie met deze organismen met ernstiger gezondheidsschade gepaard gaat. Bekende voorbeelden hiervan zijn de Tetanus en de Clostridium bacteriën. Ook kunnen sommige schimmels myco-toxinen, of secundaire metabolieten genoemd, produceren die ook toxische effecten kunnen hebben, Ook deze mycotoxinen worden niet in dit dossier behandeld. Echter, in het algemeen geldt dat als groei van micro-organismen in de werkomgeving wordt voorkomen, niet alleen de endotoxine blootstelling kan worden beheerst, maar ook blootstelling aan andere toxinen.

1.2 Psychosociale aspecten van het werken met endotoxinen

Attributie van klachten

Uit onderzoek is bekend dat individuele werknemers gezondheidsklachten eerder aan het werk toeschrijven als deze ook bij andere werknemers aanwezig zijn.(1) Vooral bij de combinatie van het zelf ervaren van klachten, bijvoorbeeld als gevolg met het werken met endotoxinen, én het waarnemen van klachten bij anderen gaat dit gepaard met attributie van klachten aan het werk. Een mogelijke uiting van deze attributie met het werk is een (ingebeelde) angst voor chemische en biologische agentia die ook bij blootstelling aan endotoxinen kan optreden. Attributie van klachten aan het werk levert een significante bijdrage aan de verzuimtendentie van werknemers.

Bij blootstelling aan endotoxinen is het mogelijk dat de medewerker acute gezondheidsklachten ervaart. Belangrijk is dat de medewerker en leidinggevende bekend zijn met de gezondheidseffecten van endotoxine blootstellingen. Voor de medewerker om te herkennen dat een blootstelling de acute koorts bijvoorbeeld heeft veroorzaakt en voor de leidinggevende om te weten dat het verzuim niet wordt veroorzaakt door zijn of haar negatief (verzuim)gedrag.

Risicoperceptie

De wijze waarop medewerkers de risico's inschatten bij mogelijke endotoxinen blootstellingen is essentieel voor het gedrag. De zogenaamde risicoperceptie is afhankelijk van twee aspecten, namelijk waarschijnlijkheid en negatieve consequenties(2). Risico-inschattingen worden realistischer naarmate medewerkers meer ervaring hebben met het betreffende risico. De perceptie van algemene risico's (bijvoorbeeld industrie) is over het algemeen meer realistisch dan de beoordeling van persoonlijke risico's. Bewustwording van endotoxine risico's voor de individuele medewerker is daarom belangrijk.

Werknemers onderschatten risico's vooral wanneer:

- Het (relatief) grote risico's zijn
- Men dat risico zelf loopt
- Men denkt het risico te kunnen controleren door eigen handelen
- Het voor de betrokkene een bekend (in plaats van een nieuw) risico is
- Het aantal mensen dat blootgesteld wordt relatief klein is.

Over het algemeen is het niet eenvoudig om de vertekening van risicoperceptie tegen te gaan. Door op een juiste wijze te communiceren over risico's kan deze perceptie meer in overeenstemming worden gebracht met de werkelijkheid.

Invloed op het gedrag van medewerkers

Bij gezondheidsbevordering op de werkplek wordt steeds meer onderkend dat veilig en gezond werken alleen kan worden gerealiseerd door zowel het vergroten van vaardigheden op individueel niveau als veranderingen in de sociale en fysieke werkomgeving.(3) Er is bij een onderzoek naar pesticideblootstelling onderzocht welke invloed de fysieke en sociale werk- en woonomgeving heeft op het gedrag van medewerkers. Hieruit blijkt dat er een verband is tussen het nemen van arbeidshygiënische maatregelen thuis en op het werk.(4) Daarnaast gaf het onderzoek aan dat bij het ontbreken van bijvoorbeeld was-mogelijkheden en persoonlijke beschermingsmiddelen op de werkplek het blootstellingsrisico hoger was. Een verhoogde blootstelling kan weer leiden tot een hogere kans op gezondheidseffecten. Geconcludeerd kan worden dat medewerkers hun gedrag aanpassen aan de werkomgeving waarin ze moeten werken of waarin ze verblijven.

2. Relevante werksituaties

2.1 Omvang problematiek

Recente schattingen geven aan dat de in Nederland aan endotoxine blootgestelde 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. Daarnaast is duidelijk uit relatief recent onderzoek dat de blootstelling van de risicopopulatie hoog is. In veel gevallen hoger dan de advieswaarde van de Gezondheidsraad. Daarmee geldt dat in veel beroepen en sectoren gezondheidseffecten zijn te verwachten. De aard van de gezondheidseffecten hangt samen met de hoogte van de blootstelling.

2.2 Hoog risicopopulaties

Veehouderij

Bekende hoog risicopopulaties zijn veehouders, vooral pluimveehouders en varkenshouders. De belangrijkste bron voor endotoxinen wordt gevormd door ontlasting van die dieren die worden gehouden (mest). Mest bevat zeer vele bacteriën, afkomstig uit het maagdarmkanaal. De mest komt op de vloer van de stal. Voor een deel wordt deze via roostervloeren verwijderd en komt in de mestkelder. Maar een deel blijft liggen, droogt op en komt in de lucht terecht. Ook is mengvoer een bron van endotoxinen, maar vergeleken met de mest is dit een kwantitatief relatief geringe bron, zeker als de dieren geen droogvoer krijgen. Verder in de productieketen (slachthuizen) zijn de niveaus lager, vooral nadat de dieren zijn gedood en de ingewanden zijn verwijderd uit de karkassen. Blootstelling kan nog plaatsvinden als maag en darmen per ongeluk worden aangesneden en de inhoud in de werkomgeving terecht komt. In de primaire agrarische sector zijn veel categorieën werknemers in bijna alle gevallen blootgesteld aan (te hoge) niveaus waarbij effecten op de gezondheid zijn te verwachten.

Plantaardige productie

Bij de oogst van gewassen kan blootstelling aan endotoxine voorkomen. Bekend zijn hoge blootstellingen in de zaaizaad industrie. Op de plant op het veld groeien micro-organismen, waaronder Gram-negatieve bacteriën. Bij de oogst en het daarop volgende proces sterven die en komen endotoxinen vrij. Dit leidt tot hoge blootstellingen bij taken als oogst, drogen, sorteren, opslag, overslag en transport. Vergelijkbaar hoge blootstelling komen voor bij het oogsten en verwerken van uien en een aantal andere plantaardige gewassen zoals katoen.

Daarnaast zijn nog diverse groepen werknemers in de voedingsmiddelen industrie, agrarisch-gerelateerde industrieën, werknemers in de papierindustrie blootgesteld. In de voedingsmiddelenindustrie gaat het vaak om plantaardige producten (agrarische gewassen) die met micro-organismen gecontamineerd zijn. Bij bewerking en verwerking komt endotoxine houdend stof vrij. Hout wordt na het zagen opgeslagen en is vaak vochtig of wordt vochtig onder de invloed van wisselende weersomstandigheden. Bij de bewerking kunnen micro-organismen (vaak schimmels) maar ook endotoxinen vrijkomen.

Processen die gebruik maken van micro-organismen

Potentieel verhoogde endotoxine blootstelling wordt ook gevonden buiten de agrarische sector bij composteerders (ook van GFT compost uit stedelijk gebied van gescheiden inzameling), werknemers van waterzuiveringsinstallaties. De processen in deze sectoren maken bewust gebruik van micro-organismen. Waterzuivering vindt plaats door bacteriën en compostering door thermofiele bacteriën en schimmels. In waterzuiveringsinstallaties kan bij afvoergoten, sproei- en beluchtinstallaties aerosolvorming plaatsvinden en hierdoor kunnen ook endotoxinen vrijkomen. In composteerbedrijven vindt blootstelling plaats aan het begin van het proces, als afval grof wordt gescheiden en de compost van niet te composteren materiaal moet worden ontdaan en verderop door omzetten van composthoppen. Ook vuilnisophalers kunnen, zeker als groente- fruit- en tuinafval worden opgehaald, blootgesteld zijn aan endotoxinen. Ook in biotechnologische processen die gebruik maken van Gram-negatieve bacteriën kan blootstelling aan endotoxinen voorkomen bij het openen van reactorvaten, extractie van substraten, etc.

Endotoxines in (recirculerend) proceswater

In de papierindustrie, is sprake van enorme hoeveelheden recirculerend proceswater waarin de papierpulp is opgelost. Hier kan bacteriële groei plaatsvinden. Bij het sproeien van de papierpulp op zeven vindt ook aerosolisatie plaats en komen micro-organismen en ook endotoxinen in de lucht. Hetzelfde speelt in specifieke sectoren van de voedingsmiddelenindustrie (aardappelmeelproductie, frites productie). Op dezelfde manier kan ook blootstelling optreden bij metaalbewerkers. In dit geval gaat het om koel- en snijoliën die gecontamineerd zijn met micro-organismen door groei van micro-organismen in waterige olie-emulsies. Dit fenomeen treedt vaker op bij emulsies met natuurlijke dan bij synthetische oliën, maar uit te sluiten is het niet bij synthetische oliën.

Endotoxines en het “Sick building” syndroom

In het verleden is blootstelling aan micro-organismen en endotoxinen ook wel geassocieerd met het sick building-syndroom. Met name bij gebouwen met een luchtbehandelingsinstallatie met waterbevochtiging is dit wel gesuggereerd (zie bijvoorbeeld (5)¹). Echter biologische agentia en zeker blootstelling aan endotoxinen spelen ook in veel gevallen geen rol. Het sick building syndroom lijkt een multifactorieel fenomeen waarbij andere aspecten zoals verlichting, ventilatie, luchtkwaliteit (droge lucht) ook in veel gevallen het voorkomen lijken te verklaren.

Endotoxine in woningen en publieke gebouwen

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, ook scholen in Nederland, vele malen hoger zijn dan in de woonomgeving en geassocieerd kunnen zijn met gezondheidsklachten bij de kinderen en leerkrachten. In scholen moet als bronnen gedacht worden aan insleep van stof van buiten in combinatie met intensief gebruik van de ruimte door actieve kinderen (opwarrelen deeltjes) en het afscheiden (“shedding”) van bacteriën van de huid en slecht schoonmaak- en onderhoudsbeleid.(6)

Niveaus van endotoxine in de omgeving

Een recent [overzicht](#) van endotoxine niveaus die in verschillende sectoren zijn gemeten is te vinden in de literatuur.(7) Daarnaast zijn verschillende studies verschenen die meetseries beschrijven die in Nederland is nog dat in veel industriële beroepen men continue blootgesteld kan zijn aan endotoxine. In agrarische beroepen, met name die buiten de veeteelt, is sprake van grote wisselingen over het seizoen bij bijvoorbeeld oogst en verwerking van gewassen. Soms is er zelf sprake van hoge blootstelling over relatief korte perioden van dagen of enkele weken.

Tabel. Overzicht van arbeidssituaties met indicaties van blootstellingsniveau op basis van Nederlandse meetstudies gedurende de afgelopen jaren aangevuld met buitenlandse studies.

Arbeidssituatie	bedrijfssectoren of functies met regelmatige overschrijding gezondheidkundig advieswaarde 90 EU/m3	Geometrisch gemiddelde blootstelling EU/m3	Min-Max EU/m3	Ref
Primaire productie granen, zaden en groenten sector	Aardappelteelt, vlasproductie, graanproductie	2700	100-140000	(8)
Industriële verwerking granen, zaden peulvruchten	Meelverwerking, diervoeder productie, malerijen, rijstverwerking, maisverwerking, graantransport en verwerking,	500	2-150000	(8)

¹ Overigens zijn de endotoxine niveaus in deze studie exceptioneel hoog en bestaan onduidelijkheden over de wijze waarop de metingen zijn uitgevoerd. Omdat het een van de weinige Nederlandse studies naar deze problematiek betreft is de referentie toch opgenomen.

	mouterijen, grasdrogerijen			
Primaire productie glas-tuinbouw	Champignonteelt, bloemeteelt, potplantenteelt, tomaten-, komkommer- en paprikateelt, bollenteelt	110	2-4150	(8)
Tuinbouwbou buiten		110	8,6-450	(8)
Compostverwerking en handel	Champignoncompost, bloembollen- en uienhandel,	860	14-190000	(8)
Industriële verwerking	Groenten snijderij, productieblikgroenten	61	5-1200	(8)
Primaire dierlijke productie	Melkveehouderij, pluimvee (vleeskippen, legkippen, vrijeuitloop, varkenshouderij)	1200	70-8100	(8)
Verwerking dierlijke productie	Slachthuizen	51	2-6200	(8)
Pulp- en papierindustrie	Ontschorsen hout, verwerken houtsnippers, papierproductie	-	4-2500	(18)
Glasvezel productie	Koeling glasvezels	10-390		(19)
Waterzuivering	Operator, slibwerker, mechanisch technicus	71	0,2-2100	(9, 20)
Afvalverwerking	Huisvuilophalers, GFT verwerkers	40	4-7200	(12)
Transport	Vliegtuigcabines	0,86-3,3	n.d.- 5,3	(21)
Gezondheidszorg	Tandartsen en tandartsassistenten	-	n.d. - 560	(22-24)
	Werknemers in een gezelschapsdieren kliniek	4,4	n.d. – 73	(25, 26)
	Kliniek voor (pluim)vee	1500	115-50000	

2.3 Relevante beroepen

Zie paragraaf 2.2

In vrijwel alle beroepen waarbij sprake is van contact met dieren of plantaardig materiaal, afvalverwerking en compostering is sprake van potentieel relevante blootstelling aan endotoxine. 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 onderwijs en in de zorg. Er zijn weinig gegevens over de zorg voor wat betreft blootstelling aan endotoxinen al lijkt blootstelling in deze sector voor sommige functies en bij sommige taken plausibel. Een overzicht van beroepen is in de literatuur te vinden <https://osha.europa.eu/en/publications/reports/7606488>. In het kort gaat het om agrariërs en hun werknemers en gezinsleden in de veeteelt, tuinbouw en akkerbouw, productiewerknemers in de juteindustrie, de katoenindustrie, de wolindustrie, productiewerknemers in de voedingsmiddelenindustrie, en de recyclingindustrie. Een potentieel risico bestaat in voor werknemers in kantoorgebouwen.

3. Risico-inventarisatie- en evaluatie

3.1 Uitgangspunten

Een risico-inventarisatie en evaluatie voor endotoxine kent een aantal eenvoudige stappen. Allereerst het vaststellen van bronnen van endotoxine; aanwezigheid van micro-organismen, en aanwezigheid van groeimogelijkheden voor micro-organismen in de werkomgeving. Vervolgens is van belang om vast te stellen wat de bronsterkte is. Bijkomende factoren zijn of blootstelling continu plaatsvindt, binnen of buiten, de aard van de ventilatie, aanwezigheid eventuele beheersmaatregelen en dergelijke.

Bronnen van endotoxine blootstelling zijn divers:

- Gecontamineerd plantaardig materiaal. Veel plantaardige producten bevatten bacteriën die op het land op de plant groeien en die tijdens of na de oogst tot blootstelling aan endotoxine leiden. Het oudste en meest bekende voorbeeld is katoen. Op de katoenplant groeien bacteriën. In het bewerkingsproces van katoenpluis tot katoendraad of weefsel vindt stofblootstelling plaats. Dit stof bevat dode bacteriën en endotoxinen. Hetzelfde fenomeen treedt op bij veel andere plantaardige gewassen, van graan tot graszaad.
- Dierlijke feces en huidschilfers. Ontlasting van dieren, maar ook huidschilfers bevatten micro-organismen, waaronder Gram-negatieve bacteriën. Vooral in de intensieve veehouderij leidt dit tot sterk verhoogde blootstelling aan endotoxine. Maar ook later in de keten, in het slachthuis, kan dit tot blootstelling leiden. Wel is de blootstelling hier in de regel veel lager dan in de primaire productieketen.
- Menselijke huidschilfers. Ook mensen geven haren en huidschilfers af die micro-organismen bevatten. In publieke ruimten, zoals scholen, kan dit ook tot verhoogde endotoxine niveaus leiden die ook met luchtwegklachten zijn geassocieerd ("shedding").
- Micro-organismen kunnen ook groeien in bepaalde reservoirs zoals metaalbewerkingsvloeistoffen of koelwater in luchtbevochtigers of ook proceswater in bepaalde industrieën. De metaalbewerkingsvloeistoffen en koel- of proceswater bevatten vaak voedingsstoffen en onder goede omstandigheden kunnen micro-organismen hierin explosief groeien. Verneveling van dit water kan leiden tot hoge blootstelling aan endotoxinen.

In een RI&E moet dus kritisch worden gekeken of bovengenoemde bronnen aanwezig (kunnen) zijn. Bij potentiële aanwezigheid van deze bronnen kan het noodzakelijk zijn om metingen uit te voeren om het niveau van blootstelling te objectiveren. Het is aan te raden eerst op basis van literatuur en gepubliceerde meetseries een inschatting te maken van de te verwachten niveaus.

3.2 Schatten van de endotoxineconcentratie

Voor inschatting van de concentratie endotoxine in de lucht bestaan geen specifieke benaderingen zoals bepaalde expertsystemen. Wel zijn afgelopen jaren een aantal grote studies in binnen en buitenland uitgevoerd aan de hand waarvan de blootstelling voor veel situaties kan worden ingeschat.

In de praktijk kunnen afhankelijk van de lokale omstandigheden afwijkende concentraties optreden ten opzichte van de in de genoemde studies gevonden niveaus. Het meten van de blootstelling blijkt noodzakelijk, om een goed beeld te krijgen of om schattingen te kalibreren. Alleen in geval van verwachtte zeer lage concentraties kunnen metingen achterwege blijven.

3.3 Meten van endotoxinen

Monsternamemethoden: filters

Er zijn meerdere methoden beschikbaar om endotoxine in de lucht te meten. Een recent [overzicht](#) is in de literatuur te vinden.⁽⁷⁾ Allereerst zijn vrijwel alle meetmethoden in de werkomgeving gebaseerd op de analyse van inhaalbaar stof. Voor de werkomgeving is dit ook meest relevante deeltjesfractie die kan worden gemeten. Stofdeeltjes worden ingevangen op filters, in de regel glasvezelfilters. In het meetvoorschrift EN 14031 wordt beschreven dat glasvezelfilters geen binders mogen bevatten.⁽²⁷⁾ Hoewel glasvezelfilters het meest gebruikte filtermedium zijn, wordt ook vaak gewerkt met polycarbonaatfilters, teflonfilters en PVC filters, al is dit af te raden als hiervoor geen specifieke noodzaak bestaat.^(28, 29) Meerdere studies geven aan dat andere typen filters dan glasvezelfilters problemen geven met de extractie van endotoxine van het filter.

Meten met impingers

Er wordt soms ook met zogenaamde “impingers” gemeten. Voordeel is dat dan geen extractie hoeft te worden uitgevoerd.(9) De stofdeeltjes zijn al opgelost in water, maar nadeel is dat de afvangskarakteristieken (gemonsterde deeltjesfractie) minder goed gedefinieerd zijn en ook kunnen verschillen optreden in uitkomsten, mogelijk door bacteriegroei in oplossing.

Passieve monstername

In studies in woningen wordt endotoxine vooral gemeten in vloerstofmonsters of passief genomen luchtmonsters met de zogenaamde “electrostatic dustfall collector” die gebruik maakt van elektrostatische doekjes waarop over een periode van weken stofdeeltjes worden opgevangen.(30)

Laboratoriumomstandigheden en procedures in het veld

Vorbereiding van metingen moet onder zogenaamd pyrogeenvrije omstandigheden gebeuren (afwezigheid van contaminerende eiwitten). Dus, glaswerk en monstername apparatuur (monstername koppen) moeten in een incubator worden verhit zodat alle endotoxinen worden geïnactiveerd. Vaak worden alle monstername koppen en ander materiaal dat in het veld nodig is pyrogeenvrij gemaakt en in papier of aluminiumfolie verpakt. Specifiek moet rekening gehouden worden met mogelijke contaminatie in het veld. Een vingerafdruk op een filter, of het werken in een stoffige omgeving kan al tot aanzienlijke contaminatie leiden. Het is onverstandig filters en dergelijke in het veld te wisselen omdat dat de pyrogeenvrije omstandigheden niet kunnen worden gegarandeerd. Ook kan het van belang zijn bij het opstellen van apparatuur te beginnen met de locaties met een lage belasting en zo door te werken naar de locaties met de hoogste belasting. Op deze manier is de kans op contaminatie gering. Hetzelfde geldt bij afbouw van de meetlocaties. Na monstername moeten monsters koel worden bewaard en snel verwerkt om microbiële groei te voorkomen. Veldblanco's moeten altijd worden meegenomen. Hoewel herhaald vriezen en drogen van monsters de endotoxine concentratie kan beïnvloeden worden monsters die over een langere periode worden verzameld vaak gelijk geëxtraheerd en ingevroren. Analyse vindt plaats als alle monsters verzameld zijn. Daarnaast worden specifieke eisen gesteld aan het glaswerk dat voor de analyses wordt gebruikt (zie hiervoor ook het CEN protocol). Ongetraind personeel kan geen endotoxine metingen en analyses uitvoeren.

Kwaliteitscontrole

Omdat allerlei soorten verbindingen in een monster alsook de zuurgraad het LAL assay kunnen beïnvloeden moeten altijd verdunningsreeksen worden geanalyseerd om te onderzoeken of inhibitie of versterking optreedt waardoor te lage of te hoge concentraties worden verkregen.(27, 31, 32) Met name de aanwezigheid van kationen kan de uitkomsten van de LAL assay beïnvloeden.

De LAL test

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

Figuur. Een molukkenkreeft



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, 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.

“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 gemonsterde 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 units (IU) is gedefinieerd als de specifieke activiteit van een gegeven massa van de internationale standaard; het is equivalent aan de EU.

Zoals aangegeven verschilt de structuur tussen verschillende endotoxinen. Dit heeft direct gevolgen voor de reactiviteit in de LAL test. In waterige oplossingen kunnen endotoxinen agglutineren en complexen vormen en als gevolg hiervan neemt de reactiviteit in een LAL assay af. In verband met de gevoeligheid van de LAL assay moet onder strikte omstandigheden in het veld en het laboratorium worden gewerkt (pyrogeenvrije condities).

Meetmethoden op basis van gerecombineerde testsystemen

Op dit moment bestaat ook een zogenaamde rFC (recombinant Factor C) test voor endotoxine.(32, 33) De eerste component, de C component, in dit assay is de enzymcascade die ook in de LAL test wordt gebruikt. Echter, deze component is gezuiverd en gekloneerd en verwerkt in een fluorescentie-teststelsel. Deze test is sneller dan de gewone LAL test en minder gevoelig voor potentieel storende componenten zoals glucanen en vertoont ook geen "lot-to-lot" of batch variatie. De LAL en rFC lijken goed correlerende uitkomsten te hebben. Andere systemen zijn de "volbloed assay" die gebruik maakt van humaan bloed.(34, 35) De gedachte hierachter is dat gebruik wordt gemaakt van een op humane cellen gebaseerd teststelsel. Deze test heeft echter als groot nadeel dat er systematische verschillen tussen individuen bestaan in volbloed respons.

Meetmethoden op basis van chemische analyse

Endotoxine kan ook op andere manieren worden gemeten, bijvoorbeeld met een gaschromatografische methode in combinatie met massa-spectro-fotometrie (GCMS).(33, 36) Deze methode meet de absolute concentratie terwijl de LAL test de biologische activiteit meet. Aan de laatste test wordt in veel gevallen de voorkeur gegeven al wordt de GCMS methode wel toegepast om endotoxinen met verschillende ketenlengtes te kunnen karakteriseren.

Protocollen

In Nederland moet het protocol NEN-EN 14031 (Meting van in de lucht aanwezige endotoxine) worden gebruikt om het endotoxine niveau in de werkomgeving te meten. Door de Gezondheidsraad wordt nog aanbevolen om de extractie van stofmonsters in Tween (een bufferoplossing) uit te voeren, maar de meting in pyrogeen water.(2, 28) Onderzoek naar de efficiëntie van extractiemethoden laat zien dat bij gebruik van dit protocol de beste resultaten worden behaald.

Vergelijkingen tussen laboratoria

Er is de nodige discussie geweest over variatie in uitkomsten tussen laboratoria. Zo zijn studies verschenen waarin monsters zijn geanalyseerd door verschillende laboratoria die in eerste instantie de LAL analyse niet hadden geprotocolleerd en gestandaardiseerd.(37-42) Recentere vergelijkende studies maken gebruik van gestandaardiseerde protocollen of hebben onderdelen van de analyse geharmoniseerd.(37-39) Dan worden verschillen gevonden tussen laboratoria van maximaal een orde grootte. Bedacht moet worden dat ook het huidige CEN protocol een aantal aspecten in het protocol openlaat. Daarom dat de [Gezondheidsraad](#) en de [Nordic Expert Group](#) in het criteria document over endotoxine nog specifieke aandacht geven aan de wijze van extractie en een aanscherping voorstellen van het CEN protocol. Een groot probleem in de meeste vergelijkende studies is de wijze waarop de productie van de stofmonsters heeft plaatsgevonden. Ook in Nederland circuleert grijze literatuur met vergelijkingen van laboratoria. Bedacht moet worden dat het eenvoudig is om homogene stofmonsters te produceren. Endotoxinen komen aan deeltjes gebonden voor en bacteriën komen vaak in trossen gebonden voor aan stofdeeltjes. Vooral in geval van lage concentraties endotoxine in een monster kunnen een paar agglomeraten van bacteriën al tot aanzienlijke verschillen tussen stofmonsters leiden. In veel studies is te weinig aandacht besteed aan de productie van monsters. Een goede vergelijking tussen laboratoria kan feitelijk niet accuraat en valide plaatsvinden op basis van parallelle veldmonsters.

Meetstrategie

Een belangrijk aspect bij meting van endotoxine in de lucht is dat de variatie tussen functies en over de tijd groter is dan in geval van stofblootstelling wordt gevonden.(43) Dit is gebleken op basis van grote meetreeksen en hangt vermoedelijk samen met variatie in blootstelling door temperatuur en vochtigheid op de verschillende meetmomenten door het weer of het klimaat. Hierdoor varieert de groei van micro-organismen. De variatie blijkt op grond van dit onderzoek substantieel groter en heeft als gevolg dat meer metingen moeten worden genomen indien een indruk verkregen dient te worden van de gemiddelde blootstelling van een werknemer of als onderzocht moet worden of bepaalde niveaus niet worden overschreden. Hiermee moet dus rekening worden gehouden bij het opzetten van meetstrategieën.

3.4 Meting van effecten door endotoxine

Er zijn geen parameters die gemeten kunnen worden na blootstelling aan endotoxinen die specifiek zijn voor de blootstelling aan endotoxine. Verwezen wordt naar de algemene aanbevelingen voor epidemiologisch en medisch onderzoek naar respiratoire aandoeningen. In het verleden konden effecten door blootstelling aan endotoxine in populatieonderzoek alleen worden vastgesteld door het vaststellen van symptomen middels gestandaardiseerde vragenlijsten en longfunctieonderzoek. Tegenwoordig zijn er meerdere meetinstrumenten, met name om ontstekingsreacties als gevolg van hoge acute blootstelling vast te stellen in bijvoorbeeld vloeistof uit de neus (een zogenaamde “neuslavage”) of uit de luchtwegen (een zogenaamde “broncheo-alveolaire lavage”). De laatste is echter zeer invasief en kan niet op de werkplek worden uitgevoerd. In het algemeen is dit soort onderzoek voorbehouden aan gespecialiseerde centra.

4. Wetgeving

4.1 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 Arbo-wet 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”: 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 endotoxinen chemische stoffen en gezien de voorstellen voor grenswaarden worden ze ook als zodanig gereguleerd, als stof(fen) zonder eigenaar.

4.2 Arbobesluit

Er zijn geen specifieke arbobesluiten met betrekking tot endotoxine.

4.3 Arboregelingen

Er zijn geen specifieke arboregelingen die betrekking hebben op endotoxine.

4.4 Overige nationale regelgeving

Voor endotoxine is al in 1998 door de Gezondheidsraad een grenswaarde voorgesteld van 50 EU/m³ gedurende een werkdag (8-uur tijd gewogen gemiddelde). Door de SER is in de daarop volgende jaren een grenswaarde voorgesteld van 200 EU/m³ die als praktisch haalbaar werd gezien. Dit advies is door het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid overgenomen maar kort na de introductie weer ingetrokken door het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid.

Door de Gezondheidsraad is in samenwerking met de “Nordic Expert Group” in een recent advies voor endotoxine een grenswaarde voorgesteld van 90 Endotoxine Units/m³ gedurende de werkdag (8-uur tijd gewogen gemiddelde). (44) Deze grenswaarde gaat uit van respiratoire effecten op de luchtwegen en wordt geacht zowel tegen acute als chronische effecten op de luchtwegen te beschermen. Deze grenswaarde is hoger dan de eerder voorgestelde omdat naar de mening van de Commissie van de Gezondheidsraad minder onzekerheden bestaan over de effecten van endotoxine bij relatief lage blootstelling. Op dit moment ligt het voorstel van de Gezondheidsraad bij de Sociaal Economische Raad die advies moet geven aan de Minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid. Overheid, werkgevers en werknemers zijn het nog niet eens kunnen worden over dit voorstel van de Gezondheidsraad.

Op 30 november 2012 is door de Gezondheidsraad ook een tentatieve grenswaarde voorgesteld voor endotoxine in de buitenlucht van 30 EU/m³ gedurende een dag. (45) Het doel is dat deze grenswaarde omwonenden beschermt tegen emissies van intensieve veehouderijen. De zorg bestaat dat deze grenswaarde voor de buitenlucht ertoe zal leiden dat lagere emissies moeten worden gerealiseerd op locaties met veel intensieve veehouderij. Potentieel kan dit tot hogere blootstelling leiden in de werkomgeving.

4.5 Europese regelgeving

Er bestaat geen Europese grenswaarde voor endotoxine. Klik [hier](#)

5. Beleid

5.1 Arboconvenanten

Voor endotoxine op de werkplek is een omvangrijk Arbo-convenant overeengekomen voor de agrarische sector. Informatie over een grote reeks geëvalueerde Arbo-convenanten is te vinden op deze [website](#).

5.2 CAO afspraken

Er zijn voor zover bekend geen CAO afspraken betreffende endotoxine

5.3 Branche afspraken

Een voorbeeld van een branche met afspraken over blootstelling aan endotoxine is de waterzuiveringsbranche (waterschappen). Door de branche zijn meerdere projecten op [waterzuiveringsinstallaties](#) uitgevoerd . Klik voor meer informatie [hier](#). Een beknopt deel van de voorgaande informatie is verwerkt in een [Arbocatalogus Biologische Agentia](#). Deze Arbocatalogus is tot stand gekomen in samenwerking met het A&O-fonds Waterschappen en een representatief deel van medewerkers uit het werkveld

5.4 Standaardisatie en normalisatie

Meting van endotoxine is beschreven in EN 14031. De Gezondheidsraad geeft in het rapport over endotoxine aanvullende informatie en randvoorwaarden voor meting van endotoxine.

5.5 Certificering

Certificeringseisen in relatie tot endotoxinen expositie zijn er niet.

6. Beheersmaatregelen

6.1 Arbeidshygiënische strategie

De arbeidshygiënische strategie is relevant voor alle belastende factoren op het werk en heeft een zekere volgende hiërarchie. De meest voorkomende maatregelen voor endotoxine worden onderverdeeld naar type maatregel hieronder kort besproken.

6.1.1 Bronmaatregelen

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 de arbeidshygiënische hiërarchie. Waarbij eliminatie de voorkeur heeft boven blootstelling reducerende maatregelen.

Stofgebonden endotoxine in de veehouderij

Specifiek voor endotoxine problematiek in veehouderijen zijn ook onconventionele benaderingen voorgesteld zoals het besproeien van varkens met een olie-emulsie van canola olie. Het effect op stof- en endotoxine reductie in de lucht is aanzienlijk en bedraagt een meer dan 80% lagere blootstelling.(46) hoeveelheden olie zijn ongeveer 40 en 20 milliliter/m² gedurende de eerste dagen en 10 milliliter/m² gedurende een langere periode. De olie heeft vooral als gevolg dat grotere deeltjes in mindere mate opwarrelen. Opvallend was dat kleinere deeltjes een grotere concentratie bevatten dan voor de interventie. Het sproeien van olie heeft geen tot beperkte invloed op de bacterieflora in de stal. Hoewel al eerder op deze interventieoptie is gewezen is oliesproeien niet grootschalig ingevoerd. Gewezen moet worden op andere nadelen, zoals een plakkerige en kleverige omgeving met mogelijk veiligheidsrisico's tot gevolg en daarnaast mogelijke effecten op diergezondheid en dierwelzijn.

Anderen wijzen op het effect van specifiek beddingmateriaal in de stal. Door gerichte keuze van beddingmateriaal, vooral van belang voor de melkveehouderij en paardenstallen kunnen ook tot aanzienlijke reductie van de blootstelling leiden aan endotoxine.(47, 48)

Endotoxine in luchtbevochtigers en proceswater

Als de endotoxine blootstelling het gevolg is van bacteriële groei in luchtbevochtigers, metaalbewerkingsvloeistoffen of (proces-)water dan moet de groei worden tegengegaan door a) regelmatige reiniging of verversing van het water en onderhoud of b) door toevoeging van biociden die groei tegen te gaan. Toevoeging van biociden is meestal maar kort effectief omdat de biociden na korte tijd de werking hebben verloren door chemische of bacteriële omzettingen of absorptie aan deeltjes en oppervlakken waardoor ze niet meer beschikbaar zijn. Onderhoud is de belangrijke manier om blootstelling te vermijden of te verlagen. In een aantal gevallen kan worden overwogen om micro-organismen te doden door desinfectie met ultraviolet licht. In een gerandomiseerde trial die uitgevoerd is in ventilatiesystemen in kantoorgebouwen bleek dat desinfectie door UV licht in koelsystemen en druppelopvang bassins de concentraties micro-organismen en endotoxine in de lucht en op oppervlakken lager waren gedurende de periode dat de UV installatie aanstond in vergelijking met de periode dat deze afstond. Ook had het personeel in de kantoorgebouwen minder klachten op het moment dat de microbiële verontreiniging geringer was.(49)

Endotoxine in publieke ruimten

In publieke ruimten zoals scholen kan de microbiële blootstelling waarschijnlijk beperkt worden gehouden door ventilatie en reiniging en onderhoud. Echter, er is maar weinig informatie over de relatieve bijdrage van deze verschillende benaderingen op de blootstelling. Verhoogde ventilatie in kantoorgebouwen door veranderingen in het ventilatiesysteem leidden in een studie niet tot lagere endotoxinenniveaus.(50) In dezelfde studie leidde een interventie met efficiëntere stofzuigers tot potentieel hogere niveaus endotoxine in tapijt en op stoelen.

6.1.2 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.

6.1.3 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. Puntafzuiging is daarbij duidelijk effectiever dan de (dure) algemene ventilatiesystemen. Op de website van die door de gezamenlijke Productschappen wordt onderhouden (www.pakstofaan.nl) worden voor de verschillende sectoren en subsectoren mogelijke maatregelen onderscheiden, onderverdeeld naar de verschillende niveaus die in de arbeidshygiënische strategie worden onderscheiden. Er zijn vrijwel geen technische maatregelen te vinden die uniek zijn voor een bepaalde sector. Vaak gaat het om algemene maatregelen die ook in andere sectoren worden uitgevoerd die stofreductie als doel hebben. Door stofreductie zullen parallel ook de endotoxine niveaus worden verlaagd.

Concluderend kan worden gesteld dat er in veel arbeidssituaties een beperkt aantal vervangingsmogelijkheden mogelijk zijn. Aangevoerd is dat beheersmaatregelen bij huisvuilinzameling het gezondheidsrisico aanzienlijk kunnen beperken. Gedacht moet worden aan onderdruk in het vuilreservoir van de huisvuilwagen. Voor andere arbeidssituaties zal het effect van de ingezette maatregelen sterk afhangen van de situatie ter plekke, waarbij andere, niet beheersbare factoren – zoals in de buitenlucht de weersomstandigheden (meer of minder bacteriële groei), aard van de bronnen (puntbronnen, diffuse bronnen) en de opeenstapeling van diffuse bronnen van grote invloed kunnen zijn en leiden tot variatie in achtergrondconcentraties en effect van maatregelen. Voor sommige investeringen moet rekening worden gehouden met ontwikkelingen op aanpalende beleidsterreinen (bouwverordeningen, binnenlucht en milieu).

6.1.4 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 worden gebruikt. Het beschikbaar stellen en gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen slechts een tijdelijke oplossing en moet gezocht worden naar structurele oplossingen.

6.2 Psychosociale aspecten van beheersmaatregelen

Individueel

Een belangrijk aspect bij het treffen van beheersmaatregelen is de perceptie van het gevaar, de blootstelling van de endotoxinen en de gevolgen daarvan bij de doelgroep. Over deze risicoperceptie is, paragraaf 1.2 psychosociale aspecten, al in dit dossier eerder geschreven. Bijkomend aspect is dat de risicoperceptie wordt beïnvloed door de factor tijd. Als men gedurende de jaren niet meer bewust is van de blootstellingsrisico's en ook gezondheidsklachten niet kan relateren aan deze blootstelling zal de noodzaak om beheersmaatregelen te blijven nemen dalen. Voor endotoxinen is het daarom belangrijk om de medewerkers periodiek voor te lichten over de risico's, gezondheidseffecten en beheersmaatregelen.

Organisatorisch

Om de juiste beheersmaatregelen te kunnen nemen is het beoordelen van de endotoxinenblootstelling noodzakelijk. In de praktijk wil men nog wel eens terughoudend zijn in het beoordelen van de endotoxinenblootstelling aan de hand van metingen/samples vanwege de kosten. Endotoxinemetingen zijn doorgaans duurder dan bijvoorbeeld beoordeling van schimmelsamples. Belangrijk is om je meetstrategie zodanig te beschrijven dat er voldoende draagvlak is bij het management om de metingen uit te voeren. Breng daarom in kaart welke mogelijke barrières en accelerators aanwezig zijn om metingen uit te voeren en neem dan de gevonden punten mee in de meetstrategie.

Veel bedrijven en organisaties werken met managementsystemen, men kan hierbij denken aan VCA, OHSAS18001, ISO9001, etc. Een kenmerk van een managementsysteem is dat deze volgens een Plan-Do-Check-Act (PCDA) principe van Deming werkt. Als er beheersmaatregelen voor endotoxinen zijn opgenomen in het managementsysteem is het belangrijk om het doel van deze beheersmaatregelen periodiek te toetsen. Een valkuil is dat het managementsysteem zelf een doel wordt en niet meer wordt gezien als een middel de endotoxinen te beheersen. Hierdoor kan de aandacht voor endotoxinen verschuiven naar het managementsysteem. De adviseur heeft een belangrijke rol om dit aspect in de gaten te houden.

In paragraaf 3.2 is beschreven dat naast het vergroten van individuele vaardigheden ook veranderingen in sociale- en fysieke werkomgeving invloed heeft op het gedrag van medewerkers.(3)

Naar aanleiding van onderzoek naar bevorderde- en belemmerende factoren bij invoering van maatregelen gericht op fysieke belasting in de gezondheidszorg zijn de volgende beïnvloedbare factoren naar voren gekomen:

Individuele factoren:

- Motivatie van werknemer
- Vermogen van werknemer

Omgevingsfactoren:

- Sociale ondersteuning van collega's
- Management commitment
- Management ondersteuning
- Bedieningsgemak en beschikbaarheid
- Integrale verankering in werkprocessen

6.3 Implementatie van beheersmaatregelen

6.3.1 Algemeen

Helaas bestaat er geen "altijd goed" recept voor de implementatie van beheersmaatregelen. Wel zijn er verschillende uitgangspunten en werkwijzen die de kansen op een succesvolle introductie doen toenemen. In het dossier "[Algemeen Stoffenbeleid](#)" worden verschillende van deze uitgangspunten en werkwijzen uitgewerkt.

Om beheersmaatregelen en/of beleid te implementeren is het belangrijk om de juiste implementatiestrategie te kiezen. Volgens Vrakking en Cozijnsen (2003) berusten implementaties vooral op het doorvoeren van wensen om te veranderen. Die veranderwensen (dat veranderconcept m.b.t. beheersmaatregelen) zijn vertaald in een veranderbesluit dat beschrijft wat de soll-situatie nu precies behelst. Uit onderzoek blijkt dat de grootste faalfactoren bij implementatie de trage invoering is. De meest aangetroffen verklaring daarvoor blijkt te liggen bij het afnemende draagvlak als er wel een besluit is genomen, maar er geen feitelijke invoering wordt bewerkstelligd. Daarvoor zijn acties nodig die van te voren nauwkeurig gepland zijn die onomkeerbaar, snel en in grote stappen worden ingevoerd.

Bij implementatie dien men rekening te houden met de organisatiekenmerken. Er zijn in de veranderkunde verschillende modellen om een organisatie of bedrijf te beschouwen. In eerdere arbokennisnetdossiers

(o.a. Algemeen stoffenbeleid) is het 6-S-model beschreven die als kapstok kan worden gebruikt. De adviseur dient men een organisatiemodel te gebruiken dat past bij het bedrijf of de organisatie.

6.3.2 Versterken arbeidsveiligheid

Op het arboportaal van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SZW) wordt een aantal tips gegeven voor het versterken van arbeidsveiligheid. Het gaat hierbij om tips als:

- Beïnvloeding veiligheidsgedrag
- Beloon goed gedrag
- Betrokkenheid management is essentieel
- Laat medewerkers zelf nadenken
- Maak resultaten zichtbaar
- Norm leidinggevende is norm medewerkers

Klik [hier](#) voor meer informatie over de verschillende tips.

7. Medisch onderzoek

7.1 Gezondheidseffecten en beroepsziekten

Wat is bekend over effecten?

De effecten die kunnen optreden als gevolg van blootstelling aan endotoxine zijn zeer uitgebreid bestudeerd. Dat komt omdat endotoxinen ook in de kliniek bij infectieziekten een belangrijke rol kunnen spelen, bijvoorbeeld bij sepsis (vrijkomen van bacteriën in de bloedbaan). Dit leidt tot hoge koorts, een septische shock en soms zelfs tot massale uitval van vitale orgaanfuncties. In veel experimentele studies zijn effecten van endotoxine na toediening onderzocht. Echter, laatste decennia is ook veel onderzoek gedaan naar de effecten na inhalatie van endotoxinen met name in de werkomgeving, maar ook in het algemene milieu.

Overzicht recente wetenschappelijke informatie

Gezondheidseffecten die optreden na beroepsmatige blootstelling zijn relatief goed beschreven, onder andere omdat in de agrarische industrie experimentele studies zijn uitgevoerd waarbij niet eerder blootgestelden een aantal uren gedurende en na blootstelling werden gevolgd. Daarnaast zijn in meerdere landen grootschalige epidemiologische studies uitgevoerd waarin werknemers langdurig zijn gevolgd en zijn er een aantal mortaliteitsstudies uitgevoerd.

Na inhalatie kunnen lokale effecten optreden in de longen en luchtwegen. Bij inhalatie aan hogere doseringen kunnen er ook systemische effecten optreden. Bij de lokale effecten speelt de macrofaag een belangrijke rol. Endotoxine bindt middels receptoren aan macrofagen en via allerlei intercellulaire signalen leidt dit tot lokale effecten ontstekingsreacties.

Na inhalatie kunnen daarnaast bepaalde hoeveelheid endotoxine ongebonden blijven (met andere woorden, deze worden niet gebonden aan het bekleedend epitheel van de luchtwegen en longweefsel), en in de bloedbaan terecht komen. Deze in het bloed "gelekte" endotoxines kunnen dan naast een lokale reactie ook een systemische reacties veroorzaken.

Effecten na acute blootstelling

Belangrijke acute systemische effecten van blootstelling aan endotoxine zijn koorts en rillingen, een gevoel van algehele malaise en spierpijn. Lokale effecten op de luchtwegen en longen leiden tot hoesten en benauwdheid, acute longfunctieveranderingen (dalingen over de werkdag van gemiddeld maximaal enkele tientallen procenten) binnen 4-6 uur na eerste blootstelling. De veranderingen in longfunctie over een werkdag zijn dosis gerelateerd; grotere veranderingen in longfunctie worden na hogere blootstelling gezien.

Overigens treedt bij herhaalde blootstelling een zekere mate van tolerantie op. Na herhaalde blootstelling aan vergelijkbare niveaus daalt gaandeweg het waargenomen klachteniveau. Echter, na een periode zonder blootstelling reageert het lichaam weer heftig met een hoog klachteniveau. Blijkbaar wordt der dus ingeval van continue blootstelling een bepaalde tolerantie opgebouwd, die weer verdwijnt als de blootstelling stopt. De eerste observatie van dit tolerantie effect zijn in de jaren 60 van de vorige eeuw gedaan bij katoenwerkers. Op maandag, na een vrij weekend, werden de sterkste longfunctiedalingen over de werkdag gevonden die gepaard gingen met duidelijke luchtwegklachten. De dagen erna werden de klachten minder ernstig en werden ook geringere longfunctieveranderingen gevonden. In het begin was de gedachte bij het leidinggevend personeel dat de klachten op maandag meer met het drankgebruik in het weekend te maken hadden dan het werken in een katoenindustrie. Men sprak van de "Monday morning fever". Bij veehouders, die dagelijks in de stal komen en blootgesteld worden, kan het zijn dat hierdoor klachten pas duidelijk waarneembaar zijn na een (blootstellingsvrije) vakantie.

Effecten na chronische blootstelling

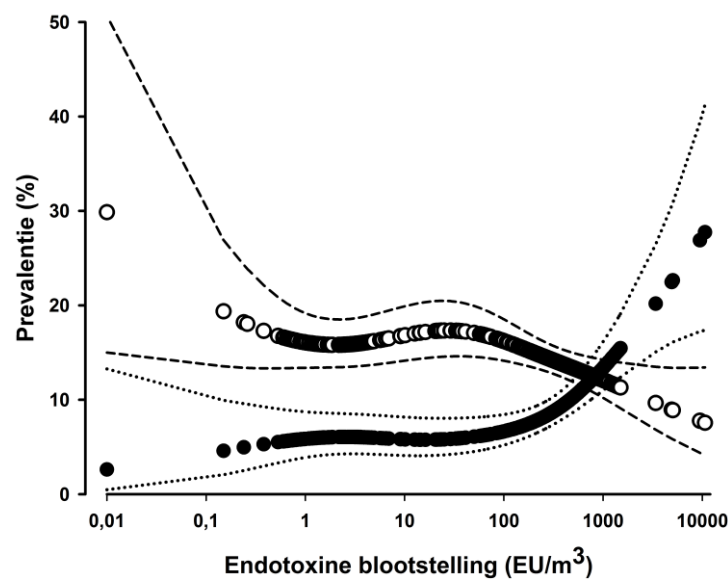
Effecten die beschreven zijn na chronische blootstelling omvatten niet-allergisch beroepsastma en COPD. Niet allergisch astma wordt gekenmerkt door alle verschijnselen van beroepsastma (acute luchtwegvernauwing, piepen op de borst, etc.) na blootstelling in de werkomgeving in afwezigheid van sensibilisatie tegen allergenen. Zowel astma als COPD worden gekenmerkt door een versnelde longfunctiedalingen over meerdere jaren. Ook voor deze effecten geldt dat ze dosis gerelateerd zijn. Bij

hogere blootstelling worden grotere longfunctieveranderingen gevonden dan bij lagere blootstelling en ook ontwikkelt zich bronchiale hyperreactiviteit.(51-53) De onderliggende mechanismen voor het optreden van effecten na blootstelling aan endotoxine zijn afgelopen decennia voor een groot deel duidelijk geworden. Vooral het onderzoek onder niet eerder blootgestelde (naïeve) studenten die werden blootgesteld aan hoge blootstellingsniveaus in varkensstallen heeft een belangrijke bijdrage geleverd. Bij deze studenten zijn ontstekingsreacties gevonden in de luchtwegen na acute blootstelling die uitgebreid zijn bestudeerd.(54)

Beschermende effecten

Blootstelling aan endotoxine is ook geassocieerd met beschermende effecten. Zo wordt er minder allergie, bijvoorbeeld hooikoorts en huisstofmijt allergie, en atopie (specifieke IgE respons tegen aero-allergenen) gevonden bij hoog blootgestelde werknemers aan endotoxinen.(55) In dezelfde populatie wordt ook gevonden dat diezelfde blootstelling gepaard gaat met meer klachten en bronchiale hyperreactiviteit.(51, 53, 55) Een voorbeeld hiervan is hieronder te zien.

Figuur 2. Afname van het voorkomen van hooikoorts bij hogere blootstelling aan endotoxine (open cirkels) en toename van het voorkomen van chronische bronchitisklachten (gesloten cirkels) gecorrigeerd voor onder meer geslacht, opgegroeid zijn op een boerderij, leeftijd, atopie, roken in een gepoolde populatie van 3883 Nederlandse en Deense werknemers en veterinaire studenten.(56) Opgenomen met toestemming van de auteurs.



Daarnaast is hogere blootstelling aan endotoxine in verband gebracht met beschermende effecten tegen kanker, met name voor longkanker.(57-60)

Er zijn aanwijzingen dat endotoxinen geassocieerd zijn met cognitieve beperkingen en stemmingsproblematiek waaronder depressieve klachten en veranderingen in concentratie en humeur.(6).

Er bestaan ook duidelijke verschillen in individuele gevoeligheid voor endotoxine. Deze werden voor het eerst geconstateerd in experimentele studies waarin proefpersonen endotoxine moesten inhaleren. Sommige proefpersonen hadden bij dezelfde dosis een sterkere longfunctieverandering dan andere proefpersonen men sprak van hypo- en hyper-responders.(61) Deze verschillen in gevoeligheid worden ook in werknemerspopulaties teruggevonden. Hyper-responders voor endotoxine blijken een veel steilere blootstelling respons-relatie te hebben. Dit in tegenstelling tot hypo-responders waarbij er sprake is van

een bijna vlakke blootstelling respons relatie.(62) Dus, werknemers met vergelijkbare blootstelling hoeven niet allemaal in dezelfde mate klachten te hebben. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn bepaalde intra-individuele genetische kenmerken.(63)

Samenvattend kunnen endotoxinen de volgende gezondheidseffecten veroorzaken(64, 65):

- Luchtwegklachten (hoesten, benauwdheid);
- Algeheel malaisegevoel na hoge acute blootstelling dat gepaard gaat met rillingen, hevig transpireren en koorts. Dit wordt in de literatuur vaak beschreven als het “Organic Dust Toxic Syndrome” (“ODTS”)
- Ontstekingsreacties en longfunctie veranderingen met als waarschijnlijk gevolg COPD en astma;
- Een beschermend effect voor wat betreft het ontstaan van allergie;
- Een mogelijk lager risico op longkanker
- Mogelijke cognitieve en stemmingseffecten. Aanwijzingen hiervoor zijn afkomstig van experimentele studies waarbij endotoxinen aan proefpersonen zijn toegediend. Of deze effecten ook optreden na beroepsmatige blootstelling aan endotoxinen is niet bekend.

Endotoxines in de bedrijfsgeneeskundige praktijk

Blootstelling aan endotoxine kan, zoals uit voorgaand wetenschappelijke overzicht blijkt, aanleiding geven tot verschillende arbeidsgelateerde gezondheidsklachten. In onderstaande wordt een en ander nogmaals kort uitgewerkt, maar dan meer vanuit het specifieke perspectief van de (bedrijfs)arts. Wat medische klachten/aspecten betreft kan er dus een onderscheid worden gemaakt in:

- 1) acute lokale (long) klachten
- 2) acute systemische klachten
- 3) chronische, ontsteking gerelateerde, klachten
- 4) anti-carcino-mutagene effecten

Acute lokale klachten

Zoals eerder beschreven geschied blootstelling aan endotoxines voornamelijk aerogeen, dus via inademing. 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/m³. 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. Werk gerelateerde blootstelling aan endotoxines is ten slotte geassocieerd met bronchiale reactiviteit, kortademigheid en het ontwikkelen van astma (55).

Astma is gedefinieerd als de trias van: reversibele bronchusobstructie, ontsteking en hyper reactiviteit op uiteenlopende stimuli.

Acute systemische klachten

Als de blootstelling voortduurt, kunnen aansluitend ook klachten ontstaan van benauwdheid (dyspneu), hoofdpijn en zelfs gewrichtsklachten.

Het klachtencomplex wat 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”). ODTS treedt in de regel op bij veel hogere niveaus en vaak bij piekblootstellingen van meer dan 100 - en tot 1000 EU/m³.

Deze endotoxine geïnduceerde klachten kunnen zich heftiger manifesteren bij werknemers met een zgn. atopische constitutie (bijvoorbeeld dauwvorm en hooikoorts), astma op 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 (66, 67). De acute en chronische effecten worden in de meeste gevallen veroorzaakt door een neutrofiel gemedieerde ontstekingsreactie (54, 68, 69). Het beschermend effect voor atopie hangt naar alle waarschijnlijkheid samen met bepaalde T-helper cellen die door endotoxine maar ook andere microbiële blootstelling worden gestimuleerd (70, 71).

“Monday morning fever”

Bijna pathognomisch voor endotoxine blootstelling is het fenomeen van de zgn. Monday morning fever. Bij regelmatige blootstelling aan endotoxines treedt er gewenning op en worden de klachten gaandeweg de week minder maar op de eerste werkdag na het weekend of vakantie komen deze weer in alle heftigheid terug. Voor meer achtergrondinformatie wordt verwezen naar het wetenschappelijk overzicht. Het is voor de bedrijfsarts belangrijk kennis te hebben over dit fenomeen omdat het ook als diagnosticum gebruikt kan worden.

Chronische, ontsteking gerelateerde, klachten

Vaak wordt pas in de laatste jaren van het werkzame leven duidelijk dat de persisterende blootstelling aan endotoxine COPD heeft veroorzaakt. 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 de acute klachten is een ontstekingsreactie het pathogenomisch mechanisme achter COPD, waarbij vooral de kleine luchtwegen en bronchioli worden aangedaan. Een ander kenmerk van COPD is dat de beschadiging van het longweefsel veelal onomkeerbaar is. Vaak worden het beschadigde (hoogwaardige) longweefsel vervangen door bindweefsel. Een van de belangrijkste risicofactoren van COPD is 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). Andere risicofactoren die een COPD beeld ongunstig kunnen beïnvloeden zijn:

- 1) roken (endotoxinen zijn onderdeel van sigarettenrook (16))
- 2) co-morbiditeit, zoals overgewicht, hart- en vaatziekten en bronchiale reactiviteit en astma.
- 3) Blootstelling aan [fijn stof, irriterende en sensibiliserende stoffen, kwarts en mytoxine en toxines van gram positieve bacteriën](#).

Op de website van het [NVAB over COPD](#) kan er aanvullende informatie worden gevonden.

Anti-carcino-mutagene effecten

Uit de literatuur komt een beeld naar voren van een inverse dosis-respons relatie (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 (57-59). Het onderliggende mechanisme voor dit beschermende effect is nog onduidelijk.

De bedrijfsarts neemt dus vooral acute (irritatie) en sub-chronische effecten (astma, COPD) waar en het beeld op de gezondheidsrisico's van de werknemers op basis van periodiek medisch onderzoek is als gevolg hiervan per definitie beperkt. In de risico-inventarisatie moet er ook rekening mee worden gehouden dat de monitoring van eventuele gezondheidsklachten een zaak is van een lange adem. Voor meer informatie over de rol van de bedrijfsarts, zie [hier](#), hoofdstuk 9. Om de gezondheidsrisico's te beperken is monitoring van de blootstelling en vervolgens beheersing van de blootstelling cruciaal. Overwogen kan worden om bij werknemers met verhoogde blootstelling de longfunctie longitudinaal (door de tijd) te monitoren.

Samenvattend kunnen endotoxinen de volgende gezondheidseffecten veroorzaken:

- Lokaal en acuut: luchtwegklachten (hoesten, benauwdheid);
- Systemisch en acuut: Algeheel malaisegevoel na hoge acute blootstelling dat gepaard gaat met rillingen, hevig transpireren en koorts. Dit wordt in de literatuur vaak beschreven als het “Organic Dust Toxic Syndrome” (“ODTS”)
- Chronisch: Ontstekingsreacties en longfunctieveranderingen met als waarschijnlijk gevolg COPD en astma;
- Een beschermend effect voor wat betreft het ontstaan van allergie;
- Een mogelijk lager risico op longkanker (21).
- In o.a. dierexperimenteel onderzoek en bij vrijwilligers zijn er aanwijzingen gevonden dat een blootstelling aan endotoxines stemmings- en neurocognitieve klachten kan veroorzaken. Er is echter meer onderzoek nodig om te bepalen in hoeverre deze gegevens relevant zijn voor werksituaties.

Beroepsziekten

Er is geen afzonderlijke cascode voor de medische klachten veroorzaakt door endotoxines. Dit betekent dat er geen specifieke registratie plaatsvindt. Alternatieve codes zijn: astma (R679), toxische inhalatiekoorts (A670), chronische obstructieve longaandoening (R669) of longemfyseem (R661). In het vrije veld kan eventueel worden aangegeven dat er sprake is van een (vermoedelijke) relatie met blootstelling aan endotoxines. Om de diagnose "beroepsziekte" vast te kunnen stellen moet er aan vijf criteria worden voldaan;

- 1) Aantonen van een ziekte of de gezondheidsschade. Is er sprake van een omschreven ziektebeeld;
- 2) Vaststellen van een mogelijke relatie met het werk. Eerder beschreven in de literatuur? Meerdere collega's met dezelfde klachten?;
- 3) Vaststellen van de hoogte en de duur van de blootstelling in het werk;
- 4) Uitsluiten van andere oorzaken of verklaringen;
- 5) Eindconclusie op basis van bovenstaande bevindingen.

Beroepsziekten kunnen gemeld worden op de volgende [link](#). Bij de helpdesk van het NCvB kunnen professionals op het gebied van arbeid en gezondheid vragen stellen over mogelijke effecten van specifieke blootstellingen en beroepsziekten. Voor meer algemene gegevens over beroepsziekten van gevaarlijke stoffen in algemene zin, zie [hier](#), hoofdstuk 9.

Op de website van het Nederlands centrum voor Beroepsziekten (NCvB) kan er voor [beroeps longaandoeningen](#) een registratierichtlijn gevonden worden.

Op de website van het Nederlands centrum voor Beroepsziekten (NCvB) kan er voor [irritatie van de luchtwegen](#) een registratierichtlijn gevonden worden.

Op de website van het Nederlands centrum voor Beroepsziekten (NCvB) kan er voor [beroepsastma](#) een registratierichtlijn gevonden worden.

Kwetsbare groepen

Voor algemene informatie over kwetsbare groepen, zie [hier](#), hoofdstuk 9.

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 longproblematiek;
- werknemers die roken.

Bekend is dat werknemers met atopische of allergische klachten al bij lagere niveaus van endotoxine blootstelling klachten kunnen krijgen.⁽⁷²⁾ Daarnaast bestaan, los van een atopische constitutie of allergie, ook verschillen in inter-individuele gevoeligheid voor endotoxine.⁽⁶²⁾ Deze verschillen in gevoeligheid hebben in ieder geval voor een deel een genetische basis, maar dit is niet eenvoudig vast te stellen. Ook is de samenhang tussen de bekende genetische factoren en het optreden van klachten niet zo sterk dat het aanbevolen wordt genetische screening uit te voeren.

ERS EBM document

7.2 Diagnostiek

De mogelijkheden voor diagnostisch onderzoek zijn afhankelijk van de stoffen waaraan blootstelling plaatsvindt en de daarbij beschreven medische effecten. Een goede registratie en surveillance is hierbij belangrijk.

Diagnostiek beroepsgebonden luchtwegafwijkingen

Uit de literatuur blijkt dat er sprake is van een dosis-afhankelijke relatie tussen blootstelling aan endotoxinen en parameters van de longfunctie (FEV1/FVC). Hierbij kan er onderscheid worden gemaakt in acute effecten na een eenmalige blootstelling en de effecten na een langdurige blootstelling.

FEV1 [expiratoir seconde volume](#): Het FEV1 is het volume dat in de eerste seconde kan worden uitgeademd tijdens een geforceerde uitademingsmanoeuvre begonnen vanaf het niveau van de totale longcapaciteit.

FVC [geforceerde expiratoire vitale capaciteit](#): Dit is een maximaal geforceerde uitademing na een volledig inademing.

FEV1/FVC-ratio = Tiffeneau waarde.

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 doseringen endotoxinen.

Effecten na een langdurige blootstelling

Epidemiologische studies suggereren een associatie tussen een chronische endotoxine blootstelling en chronische bronchitis. In drie studies werd een dosis-response relatie gevonden tussen de chronische endotoxine exposities en een jaarlijkse afname van de FEV1. Hierbij moet wel worden opgemerkt dat deze gegevens enigszins vertekend kunnen zijn door het feit dat de achtergrondprevalentie van longklachten sowieso hoger is bij werknemers werkzaam in stofrijke (katoen, graan) omgevingen, ten opzichte van de normale populatie.

Indien bij een niet roker COPD wordt gediagnostiseerd, met daarnaast een arbeidsanamnese met een verhaal van langdurige blootstelling aan anorganische - (fijn stof, kwarts, silica etc.) en organische (o.a. endo/mycotocines) 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 (73, 74).

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 asthma en COPD gevallen op volwassen leeftijd verantwoordelijk is. (75, 76) In Nederland zijn vergelijkbare associaties gevonden. (5) Een knelpunt hierbij is wel dat er vaak in werkomstandigheden er sprake is van meerdere blootstellingen tegelijk, bijvoorbeeld [fijnstof](#), [irriterende stoffen](#), en endotoxineblootstelling. Voorbeelden hiervan zijn bijvoorbeeld de vuilnisverwerking en veterinaire sector, waar er naast veel stof ook desinfecterende/irriterende stoffen gebruikt worden.

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". De conclusies zijn vergelijkbaar met die in de richtlijn van de NVAB, maar het document is van recentere datum en de laatste literatuur is opgenomen. (75-79) Hieronder een korte, puntsgewijze samenvatting op hoofdlijnen.

Bij het afnemen van de anamnese zijn de volgende aspecten van belang:

- Collega's met soortgelijke klachten?
- Verbetering buiten het werk in weekenden en vakanties (monday morning fever)
- Constitutioneel eczeem, allergie, atopie in de voorgeschiedenis;
- Roken;
- Andere (pre)-existente aandoeningen (zie kwetsbare groepen);
- Bedrijfsgeneeskundige anamnese:
- Soort werk & beroep;

- Specifieke blootstelling (is er een RI&E?);
- dermale blootstelling naast inhalatoire blootstelling;
- Hobby;
- Lichamelijk onderzoek
- Eventueel aanvullend onderzoek, zoals:
- Spirometrie ([cursus](#));
- Longfunctieonderzoek (FEV1/FVC)
- Onderzoek naar ontstekingsmarkers (zie biologische monitoring).

Conform een advies van de [Gezondheidsraad](#) worden COPD patiënten daarnaast geadviseerd zich te laten vaccineren tegen seizoensinfluenza ('grieprik'). Zie ook NVAB [richtlijn seizoensinfluenza](#).

In het arbokennisnet dossier "[irriterende stoffen](#)", hoofdstuk 9, kan er meer informatie gevonden worden hoe om te gaan met werknemers bekend met luchtwegproblematiek.

Begeleiding/behandeling/verzuimbegeleiding

Hiervoor wordt verwezen naar de 1) NVAB richtlijn Astma en COPD, 2) [verzekeringsgeneeskundig protocol COPD en Chronisch hartfalen](#) en [Richtlijn ketenzorg COPD](#).

Re-integratie

De longklachten kunnen aanleiding geven tot klachten waarmee de bedrijfsarts rekening dient te houden tijdens het re-integratietraject. Hieronder een, niet limitatieve lijst, van mogelijke beperkingen die zich kunnen voor doen:

- Psychologische beperkingen: acceptatieproblematiek
- Sociale beperkingen: door bijvoorbeeld energetische problemen, neiging tot sociaal isolement;
- Fysische beperkingen: slecht kunnen tegen temperatuurswisselingen, vochtigheid of koude;
- Dynamische beperkingen: Minder in staat tot het verrichten van fysieke werkzaamheden;
- Statische beperkingen: meestal geen beperkingen;
- Tijdsbeperkingen: door conditionele klachten, verminderde duurbelasting. Aangewezen op regelmatige pauzes of (tijdelijke) urenbeperkingen.

Bedrijfsgeneeskundige richtlijnen

De Nederlandse vereniging van arbeids- en bedrijfsgeneeskunde heeft een aantal richtlijnen ontwikkeld, gericht op diverse arbeidsgerelateerde aandoeningen. Onderstaand overzicht een aantal richtlijnen die ook relevant kunnen zijn in het kader van medische begeleiding van endotoxine gerelateerde problematiek:

Contact eczeem

Klik [hier](#) voor meer informatie.

Astma en COPD

Klik [hier](#) voor meer informatie.

7.4 Preventief medisch onderzoek inclusief vroegdiagnostiek

Keuringen en gevaarlijke stoffen

Omdat endotoxines in staat zijn tot het veroorzaken van een heel scala aan klachten, is het uitgangspunt geen of een zeer geringe blootstelling. Dit is echter niet altijd mogelijk. Periodiek gericht preventief onderzoek kan helpen de gezondheid van de medewerkers te bewaken. Middels een intredeonderzoek kan de individuele uitgangssituatie worden vastgelegd en met het PMO kan dit over de tijd vervolgd worden.

Aanstellingskeuring

Een aanstellingskeuring gericht op het vaststellen van COPD is aangewezen wanneer uit de functie-eisen blijkt dat er sprake is van blootstelling aan gassen, dampen en aerosolen en/of hoge energetische belasting. Tenzij er sprake is van aparte wetgeving, is een aanstellingskeuring altijd op vrijwillige basis. Zie hiervoor [aanstellingskeuringen](#) en [hier](#).

Intredeonderzoek

Algemene informatie intredeonderzoek: zie dossier “gevaarlijke stoffen”. Geen aanleiding tot een intredeonderzoek. Voorkomen is beter dan genezen.

Preventief Medisch Onderzoek

Bedrijfsartsen werkzaam in risicobedrijven of branches die niet worden geconfronteerd met endotoxine gerelateerde klachten worden geadviseerd zelf actief op zoek te gaan naar werknemers met (beginnende astmatische en benauwdheids-) klachten. Het onderzoek kan worden uitgevoerd door middel van vragenlijsten, aangevuld met lichamelijk onderzoek/longfunctie onderzoek. Een knelpunt hierbij is dat er wel sprake is van grote interindividuele verschillen in de longfuncties. Ten slotte met er beleid ontwikkeld worden met als doel het roken zoveel mogelijk te ontmoedigen. Algemene informatie Preventief Medisch Onderzoek (PMO): zie dossier [hier](#), hoofdstuk 9.

Biologische monitoring

Algemene informatie biologische monitoring: zie dossier “gevaarlijke stoffen”. Theoretisch kunnen endotoxine geassocieerde ontstekingsmarkers (cytokines waaronder TNF- α , IL-6 en IL-8 alsook relevante cellen waaronder macrofagen, en neutrofielen, etc.) in broncho-alveolaire (BAL) of nasale lavage materiaal (NAL) en, sputum worden bepaald. Bepaling van cytokines in bloed is in principe mogelijk maar detectie is minder eenvoudig. Echter omdat deze alleen afwijkend zijn ingeval van hele hoge blootstellingen en voor de meeste parameters geen normaalwaarden bestaan wordt biologische monitor in de context van endotoxines niet aanbevolen.

Vroegdiagnostiek

Spirometrie (piekstrommeting) en longfunctie onderzoek (FEV1 en FVC) kan een bijdrage leveren in het kader van vroegdiagnostiek. Algemene informatie vroegdiagnostiek: zie dossier [hier](#), hoofdstuk 9. Zie verder PMO.

Aanvullend onderzoek

Bij werknemers van wie de PMO resultaten aanleiding geven, of die al klachten hebben ontwikkeld waarvan vermoed wordt dat ze door het werk zijn veroorzaakt, vindt aanvullend onderzoek plaats. Als de bedrijfsarts dat niet zelf kan, wordt de werknemer daarvoor verwezen naar de andere deskundige, bijvoorbeeld de [Polikliniek mens en arbeid](#), het [NECOD](#) of het [Kenniscentrum voor luchtwegaandoeningen NKAL](#).

8. Werkgeversverplichtingen

Wettelijke verplichtingen

Artikel 3 van de Arbowet stelt algemene eisen met betrekking tot veilig werken en het beschermen van de geestelijke en lichamelijke gezondheid van de mens. Doel is ongevallen op het werk te voorkomen, evenals ziekte(verzuim) door arbeidsgebonden factoren. De werkgever dient een zo goed mogelijk arbeidsomstandighedenbeleid te voeren waarbij de actuele stand van de wetenschap en professionele dienstverlening in acht wordt genomen.

Maatregelen

Werkgevers moeten ervoor zorgen dat het werken met cytostatica geen gevaar oplevert voor de veiligheid en de gezondheid van hun werknemers. Voor de specifieke verplichtingen wordt verwezen naar het dossier Algemeen Stoffenbeleid, hoofdstuk Werkgeversverplichtingen, en het dossier biologische agentia. Ook moeten werkgevers hun medewerkers voorlichting en onderricht geven over de risico's van antitoxinen en over de mogelijkheden gezondheidsschade tegen te gaan (artikel 8, hfdst 2 Arbowet).

RI&E

In de RI&E moet expliciet aandacht worden besteed aan de risico's van blootstelling aan antitoxinen. Zie verder het dossier Algemeen Stoffenbeleid, hoofdstuk Werkgeversverplichtingen, en het dossier biologische agentia.

9. Werknemersverplichtingen

De Arbowet, hoofdstuk 2, artikel 11 beschrijft de algemene verplichtingen van de werknemer. In de gewijzigde versie van januari 2007 is een belangrijke verplichting opgenomen, namelijk: "De werknemer is verplicht om in zijn doen en laten op de arbeidsplaats overeenkomstig zijn opleiding en de door de werkgever gegeven instructies, naar vermogen zorg te dragen voor zijn eigen veiligheid en gezondheid en die van de andere betrokken personen."

Gezondheidsschade voorkomen

Ter preventie van gezondheidsschade zijn werknemers verplicht om:

- arbeidsmiddelen op de juiste wijze te gebruiken;
- de ter beschikking gestelde persoonlijke beschermingsmiddelen op de juiste wijze te gebruiken en na gebruik op de daartoe bestemde plaats op te bergen;
- mee te werken aan voor hen georganiseerd voorlichting/onderricht;
- de door hen opgemerkte gevaren voor de veiligheid of de gezondheid direct ter kennis te brengen aan de werkgever of degene die namens deze ter plaatse met de leiding is belast.

Gedragsregel

Kort samengevat is de werknemer verplicht zich zo te gedragen dat de eigen gezondheid niet in gevaar gebracht wordt. Dit betekent voorlichting en onderricht volgen en daar waar mogelijk toepassen, beschikbaar gestelde arbeidsmiddelen op een juiste wijze en verantwoorde wijze gebruiken en daar waar zich knelpunten m.b.t. gezondheidsrisico's voordoen deze direct melden zodat maatregelen kunnen worden getroffen.

10. Werknemersrechten

10.1 Rechten individuele werknemer

De rechten van de individuele werknemer staan vermeld in het dossier Algemeen Stoffenbeleid, paragraaf Arbowet. In het kader van goed arbobeleid is een werkgever onder meer verplicht de medewerker Preventief Medisch Onderzoek aan te bieden. De medewerker kan echter niet worden verplicht aan dit arbeidsgezondheidskundig onderzoek deel te nemen en de medische informatie uit het PMO mag alleen na goedkeuring van de medewerker aan de werkgever worden verstrekt.

10.2 Rechten medezeggenschapsorgaan

In Hoofdstuk 3 van de Arbo-wet wordt aangegeven wat wordt verstaan onder samenwerking met, en de bijzondere rechten van de ondernemingsraad, de personeelsvertegenwoordiging en de belanghebbende werknemers en de regeling ten aanzien van deskundige bijstand. Artikel 14 en 14a zijn artikelen aangaande maatwerkregeling aanvullende deskundige bijstand bij specifieke taken op het gebied van preventie en bescherming.

RI&E

In aanvulling op artikel 13 laat de werkgever zich bijstaan door één of meer deskundige personen ten behoeve van het toetsen van de risico-inventarisatie en -evaluatie en het opstellen van het plan van aanpak. De ondernemingsraad of het medezeggenschapsorgaan heeft hierin een adviserende rol naar de werkgever en dient dan ook te worden betrokken bij de keuze en mag indien gewenst de uitvoerende partij(en) tijdens de uitvoering begeleiden.

Plan van Aanpak

Na de uitvoering van de risico-inventarisatie en evaluatie en het opstellen van het plan van aanpak dienen deze ter goedkeuring aan de ondernemingsraad of het medezeggenschapsorgaan te worden voorgelegd. Na akkoord worden RI&E en Plan van Aanpak binnen de organisatie bekend gemaakt. Is er geen ondernemingsraad of personeelsvertegenwoordiging dan wordt het advies direct bekend gemaakt aan de belanghebbende werknemers.

Verzuimbegeleiding

De ondernemingsraad of medezeggenschapsraad heeft een adviserende rol als het gaat om de keuze van de uitvoerende partij die wordt ingeschakeld voor de begeleiding van werknemers die door ziekte niet in staat zijn hun arbeid te verrichten, met inbegrip van de bijstand bij de uitvoering van de in de sociale verzekeringswetten gestelde regels.

11. Praktijkverhalen

11. 1 Voorbeelden van blootstelling aan endotoxine in Nederland

Er zijn veel praktijkvoorbeelden uit Nederland die ook in de algemene literatuur zijn te vinden. Er is onderzoek is verschillende sectoren uitgevoerd waaronder de agrarische sector, en met name bij intensieve veehouderijbedrijven, waterzuiveringsinstallaties, composteerbedrijven en industriële sectoren zoals de pulp- en papierindustrie en de metaalindustrie. Globaal gezien wijzen de Nederlandse meetgegevens erop dat niveaus vergelijkbaar met die in het buitenland worden gevonden. Een paar voorbeeld van praktijkonderzoeken worden hier gegeven. Het betreft in alle gevallen studies die door bedrijven of bedrijfssectoren zijn gestart om inzicht te krijgen in de endotoxine problematiek en mogelijk maatregelen.(9, 10, 20, 80). Voorbeeld van praktijkonderzoek zijn op veel plaatsen te vinden. Een voorbeeld van [onderzoek in rioolwaterzuiveringsinstallaties](#) dat sectorbreed wordt gebruikt en ook tot sector gericht beleid heeft geleid.

12. Referenties

De meeste artikelen in buitenlandse wetenschappelijke tijdschriften waarnaar hier verwezen wordt zijn te vinden via de website [PUBMED](#).

Algemene informatie over endotoxinen op een aantal websites:

Het [rapport](#) van de Gezondheidsraad.

[Website](#) van de agrarische sectoren over het aanpakken van stof- en endotoxineproblematiek.

[Website](#) van industox, adviesbureau met een aantal rapporten over endotoxinen.

Website van de Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer ([STOWA](#)) voor onderzoek naar rioolwaterzuiveringsinstallaties.

Het wetenschappelijk tijdschrift "[Annals of Occupational Hygiene](#)" van de "British Occupational Hygiene Society" heeft een virtueel nummer over endotoxine met vrij toegankelijke artikelen waaronder een recent en belangrijk review artikel over de blootstelling aan endotoxine en het meten van endotoxine, een artikel over meetstrategieën voor meting van endotoxine en diverse voorbeelden van onderzoeken in specifieke sectoren.

13. Referentie auteurs

Hoofdauteur:

Prof. Dr. Ir. Dick Heederik

Telefoon: 030 2539480

e-mail: d.heederik@uu.nl

Medeauteurs:

Dr. J.J. Maas

telefoon: 06 12190294

e-mail (W): jj.maas@upcmail.nl

A.J.F. Verbeek MSc MWO

Telefoon 015 2621758

e-mail: a.j.f.verbeek@hetnet.nl

Peter Wielaard

Telefoon: 0615002603

e-mail: peter@betterworktogether.nl

14. Geraadpleegde literatuur

1. Geurts SAE, Buunk AP, Schaufeli WB. Sociale vergelijkingsprocessen en verzuimtententie. In: Meertens RW, Buunk AP, van der Vlist R, editors. *Sociale Psychologie & voorlichting en maatschappelijke problemen* Amsterdam: VUGA; 1991.
2. de Vries NK. Risico's en risicoperceptie. *Nederlands Tijdschrift voor Tandheelkunde* 2002;9:202-6.
3. Burdorf A. Gedrag van werknemers en het beheersen van arbeidshygiënische risico's. *Tijdschrift voor toegepaste Arbowetenschap*. 2009;4:153-5.
4. Quandt SA, Hernandez-Valero MA, Grzywacz JG, Hovey JD, Gonzales M, Arcury TA. Workplace, household, and personal predictors of pesticide exposure for farmworkers. *Environmental health perspectives*. 2006;114(6):943-52. Epub 2006/06/09.
5. Baars AJ, Pelgrom SMGJ, Hoeijmans FHGM, van Raaij MTM. *Gezondheidseffecten en ziektelast door bloot- stelling aan stoffen op de werkplek-een verkennend onderzoek* Bilthoven: RIVM, 2005.
6. Grigoleit JS, Kullmann JS, Wolf OT, Hammes F, Wegner A, Jablonowski S, et al. Dose-dependent effects of endotoxin on neurobehavioral functions in humans. *PloS one*. 2011;6(12):e28330. Epub 2011/12/14.
7. Duquenne P, Marchand G, Duchaine C. Measurement of Endotoxins in Bioaerosols at Workplace: A Critical Review of Literature and a Standardization Issue. *The Annals of occupational hygiene*. 2012. Epub 2012/09/25.
8. Spaan S, Wouters IM, Oosting I, Doekes G, Heederik D. Exposure to inhalable dust and endotoxins in agricultural industries. *Journal of environmental monitoring : JEM*. 2006;8(1):63-72. Epub 2006/01/06.
9. Spaan S, Smit LA, Eduard W, Larsson L, Arts HJ, Wouters IM, et al. Endotoxin exposure in sewage treatment workers: investigation of exposure variability and comparison of analytical techniques. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*. 2008;15(2):251-61. Epub 2009/01/03.
10. Smit LA, Wouters IM, Hobo MM, Eduard W, Doekes G, Heederik D. Agricultural seed dust as a potential cause of organic dust toxic syndrome. *Occupational and environmental medicine*. 2006;63(1):59-67. Epub 2005/12/20.
11. Wouters IM, Spaan S, Douwes J, Doekes G, Heederik D. Overview of personal occupational exposure levels to inhalable dust, endotoxin, beta(1-->3)-glucan and fungal extracellular polysaccharides in the waste management chain. *The Annals of occupational hygiene*. 2006;50(1):39-53. Epub 2005/09/06.
12. Wouters I. Endotoxin and beta-(1-->3)-glucan exposure in household waste collectors and compost workers: a relation with upper airway inflammation. *Schriftenreihe des Vereins fur Wasser-, Boden- und Lufthygiene*. 1999;104:546-50. Epub 2000/05/10.
13. Smid T, Heederik D, Houba R, Quanjer PH. Dust- and endotoxin-related acute lung function changes and work-related symptoms in workers in the animal feed industry. *American journal of industrial medicine*. 1994;25(6):877-88. Epub 1994/06/01.
14. Smid T, Heederik D, Houba R, Quanjer PH. Dust- and endotoxin-related respiratory effects in the animal feed industry. *The American review of respiratory disease*. 1992;146(6):1474-9. Epub 1992/12/01.
15. Smid T, Heederik D, Mensink G, Houba R, Boleij JS. Exposure to dust, endotoxins, and fungi in the animal feed industry. *American Industrial Hygiene Association journal*. 1992;53(6):362-8. Epub 1992/06/01.
16. Kateman E, Heederik D, Pal TM, Smeets M, Smid T, Spitteler M. Relationship of airborne microorganisms with the lung function and leucocyte levels of workers with a history of

- humidifier fever. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 1990;16(6):428-33. Epub 1990/12/01.
17. Preller L, Heederik D, Kromhout H, Boleij JS, Tielen MJ. Determinants of dust and endotoxin exposure of pig farmers: development of a control strategy using empirical modelling. *The Annals of occupational hygiene*. 1995;39(5):545-57. Epub 1995/10/01.
 18. Prazmo Z, Dutkiewicz J, Skorska C, Sitkowska J, Cholewa G. Exposure to airborne Gram-negative bacteria, dust and endotoxin in paper factories. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*. 2003;10(1):93-100. Epub 2003/07/11.
 19. Milton DK, Walters MD, Hammond K, Evans JS. Worker exposure to endotoxin, phenolic compounds, and formaldehyde in a fiberglass insulation manufacturing plant. *American Industrial Hygiene Association journal*. 1996;57(10):889-96. Epub 1996/10/01.
 20. Smit LA, Spaan S, Heederik D. Endotoxin exposure and symptoms in wastewater treatment workers. *American journal of industrial medicine*. 2005;48(1):30-9. Epub 2005/06/09.
 21. Hines CJ, Waters MA, Larsson L, Petersen MR, Saraf A, Milton DK. Characterization of endotoxin and 3-hydroxy fatty acid levels in air and settled dust from commercial aircraft cabins. *Indoor air*. 2003;13(2):166-73. Epub 2003/05/21.
 22. Singh TS, Bello B, Mabe OD, Renton K, Jeebhay MF. Workplace determinants of endotoxin exposure in dental healthcare facilities in South Africa. *The Annals of occupational hygiene*. 2010;54(3):299-308. Epub 2010/01/02.
 23. Huntington MK, Williams JF, Mackenzie CD. Endotoxin contamination in the dental surgery. *Journal of medical microbiology*. 2007;56(Pt 9):1230-4. Epub 2007/09/01.
 24. Dutil S, Meriaux A, de Latremouille MC, Lazure L, Barbeau J, Duchaine C. Measurement of airborne bacteria and endotoxin generated during dental cleaning. *Journal of occupational and environmental hygiene*. 2009;6(2):121-30. Epub 2008/12/19.
 25. Samadi S, Rietbroek NN, Dwars RM, Jamshidifard AR, Heederik DJ, Wouters IM. Endotoxin and beta-(1 --> 3)-glucan exposure in poultry and ruminant clinics. *Journal of environmental monitoring : JEM*. 2011;13(11):3254-61. Epub 2011/10/20.
 26. Samadi S, Heederik DJ, Krop EJ, Jamshidifard AR, Willemse T, Wouters IM. Allergen and endotoxin exposure in a companion animal hospital. *Occupational and environmental medicine*. 2010;67(7):486-92. Epub 2010/06/04.
 27. Standardization ECf. *Workplace atmospheres- Determination of airborne endotoxins*. Brussels, Belgium: CEN; 2003. p. 1-14.
 28. Spaan S, Heederik DJ, Thorne PS, Wouters IM. Optimization of airborne endotoxin exposure assessment: effects of filter type, transport conditions, extraction solutions, and storage of samples and extracts. *Applied and environmental microbiology*. 2007;73(19):6134-43. Epub 2007/08/07.
 29. Spaan S, Doekes G, Heederik D, Thorne PS, Wouters IM. Effect of extraction and assay media on analysis of airborne endotoxin. *Applied and environmental microbiology*. 2008;74(12):3804-11. Epub 2008/04/29.
 30. Noss I, Wouters IM, Visser M, Heederik DJ, Thorne PS, Brunekreef B, et al. Evaluation of a low-cost electrostatic dust fall collector for indoor air endotoxin exposure assessment. *Applied and environmental microbiology*. 2008;74(18):5621-7. Epub 2008/08/05.
 31. Hollander A, Heederik D, Versloot P, Douwes J. Inhibition and enhancement in the analysis of airborne endotoxin levels in various occupational environments. *American Industrial Hygiene Association journal*. 1993;54(11):647-53. Epub 1993/11/01.
 32. Thorne PS, Perry SS, Saito R, O'Shaughnessy PT, Mehaffy J, Metwali N, et al. Evaluation of the *Limulus* amoebocyte lysate and recombinant factor C assays for assessment of airborne endotoxin. *Applied and environmental microbiology*. 2010;76(15):4988-95. Epub 2010/06/08.

33. Saito R, Cranmer BK, Tessari JD, Larsson L, Mehaffy JM, Keefe TJ, et al. Recombinant factor C (rFC) assay and gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) analysis of endotoxin variability in four agricultural dusts. *The Annals of occupational hygiene*. 2009;53(7):713-22. Epub 2009/07/30.
34. Wouters IM, Douwes J, Thorne PS, Heederik D, Doekes G. Inter- and intraindividual variation of endotoxin- and beta(1 --> 3)-glucan-induced cytokine responses in a whole blood assay. *Toxicology and industrial health*. 2002;18(1):15-27. Epub 2003/04/22.
35. Liebers V, Stubel H, Duser M, Bruning T, Raulf-Heimsoth M. Standardization of whole blood assay for determination of pyrogenic activity in organic dust samples. *International journal of hygiene and environmental health*. 2009;212(5):547-56. Epub 2009/04/28.
36. Larsson L, Saraf A. Use of gas chromatography-ion trap tandem mass spectrometry for the detection and characterization of microorganisms in complex samples. *Molecular biotechnology*. 1997;7(3):279-87. Epub 1997/06/01.
37. Reynolds SJ, Thorne PS, Donham KJ, Croteau EA, Kelly KM, Lewis D, et al. Comparison of endotoxin assays using agricultural dusts. *AIHA journal : a journal for the science of occupational and environmental health and safety*. 2002;63(4):430-8. Epub 2002/12/19.
38. Chun DT, Chew V, Bartlett K, Gordon T, Jacobs R, Larsson BM, et al. Second inter-laboratory study comparing endotoxin assay results from cotton dust. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*. 2002;9(1):49-53. Epub 2002/06/29.
39. Chun DT, Bartlett K, Gordon T, Jacobs RR, Larsson BM, Larsson L, et al. History and results of the two inter-laboratory round robin endotoxin assay studies on cotton dust. *American journal of industrial medicine*. 2006;49(4):301-6. Epub 2006/03/10.
40. Jacobs RR, Chun D. Inter-laboratory analysis of endotoxin in cotton dust samples. *American journal of industrial medicine*. 2004;46(4):333-7. Epub 2004/09/18.
41. Thorne PS, Reynolds SJ, Milton DK, Bloebaum PD, Zhang X, Whitten P, et al. Field evaluation of endotoxin air sampling assay methods. *American Industrial Hygiene Association journal*. 1997;58(11):792-9. Epub 1997/11/28.
42. Reynolds SJ, Milton DK, Heederik D, Thorne PS, Donham KJ, Croteau EA, et al. Interlaboratory evaluation of endotoxin analyses in agricultural dusts--comparison of LAL assay and mass spectrometry. *Journal of environmental monitoring : JEM*. 2005;7(12):1371-7. Epub 2005/11/25.
43. Spaan S, Schinkel J, Wouters IM, Preller L, Tielemans E, Nij ET, et al. Variability in endotoxin exposure levels and consequences for exposure assessment. *The Annals of occupational hygiene*. 2008;52(5):303-16. Epub 2008/06/03.
44. Gezondheidsraad. Endotoxinen - Health-based recommended occupational exposure limit. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010.
45. Gezondheidsraad. Gezondheidsrisico's rond veehouderijen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2012.
46. Siggers JL, Kirychuk SP, Lemay SP, Willson PJ. Size distribution of particulate and associated endotoxin and bacteria in traditional swine barn rooms and rooms sprinkled with oil. *Journal of agromedicine*. 2011;16(4):271-9. Epub 2011/10/01.
47. Samadi S, van Eerdenburg FJ, Jamshidifard AR, Otten GP, Droppert M, Heederik DJ, et al. The influence of bedding materials on bio-aerosol exposure in dairy barns. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*. 2012;22(4):361-8. Epub 2012/05/03.
48. Samadi S, Wouters IM, Houben R, Jamshidifard AR, Van Eerdenburg F, Heederik DJ. Exposure to inhalable dust, endotoxins, beta(1->3)-glucans, and airborne microorganisms in horse stables. *The Annals of occupational hygiene*. 2009;53(6):595-603. Epub 2009/06/30.
49. Menzies D, Popa J, Hanley JA, Rand T, Milton DK. Effect of ultraviolet germicidal lights installed in office ventilation systems on workers' health and wellbeing: double-blind multiple crossover trial. *Lancet*. 2003;362(9398):1785-91. Epub 2003/12/05.

50. Hines CJ, Milton DK, Larsson L, Petersen MR, Fisk WJ, Mendell MJ. Characterization and variability of endotoxin and 3-hydroxy fatty acids in an office building during a particle intervention study. *Indoor air*. 2000;10(1):2-12. Epub 2000/06/08.
51. Vogelzang PF, van der Gulden JW, Folgering H, Heederik D, Tielen MJ, van Schayck CP. Longitudinal changes in bronchial responsiveness associated with swine confinement dust exposure. *Chest*. 2000;117(5):1488-95. Epub 2000/05/16.
52. Vogelzang PF, van der Gulden JW, Folgering H, Kolk JJ, Heederik D, Preller L, et al. Endotoxin exposure as a major determinant of lung function decline in pig farmers. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(1):15-8. Epub 1998/01/28.
53. Vogelzang PF, van der Gulden JW, Preller L, Tielen MJ, van Schayck CP, Folgering H. Bronchial hyperresponsiveness and exposure in pig farmers. *International archives of occupational and environmental health*. 1997;70(5):327-33. Epub 1997/01/01.
54. Larsson BM, Palmberg L, Malmberg PO, Larsson K. Effect of exposure to swine dust on levels of IL-8 in airway lavage fluid. *Thorax*. 1997;52(7):638-42. Epub 1997/07/01.
55. Smit LA, Heederik D, Doekes G, Lammers JW, Wouters IM. Occupational endotoxin exposure reduces the risk of atopic sensitization but increases the risk of bronchial hyperresponsiveness. *International archives of allergy and immunology*. 2010;152(2):151-8. Epub 2009/12/18.
56. Basinas I, Schlunssen V, Heederik D, Sigsgaard T, Smit LA, Samadi S, et al. Sensitisation to common allergens and respiratory symptoms in endotoxin exposed workers: a pooled analysis. *Occupational and environmental medicine*. 2012;69(2):99-106. Epub 2011/11/01.
57. McElvenny DM, Hurley MA, Lenters V, Heederik D, Wilkinson S, Coggon D. Lung cancer mortality in a cohort of UK cotton workers: an extended follow-up. *British journal of cancer*. 2011;105(7):1054-60. Epub 2011/08/19.
58. Astrakianakis G, Seixas NS, Ray R, Camp JE, Gao DL, Feng Z, et al. Lung cancer risk among female textile workers exposed to endotoxin. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(5):357-64. Epub 2007/03/08.
59. Checkoway H, Ray RM, Lundin JI, Astrakianakis G, Seixas NS, Camp JE, et al. Lung cancer and occupational exposures other than cotton dust and endotoxin among women textile workers in Shanghai, China. *Occupational and environmental medicine*. 2011;68(6):425-9. Epub 2010/12/07.
60. Lundin JI, Checkoway H. Endotoxin and cancer. *Ciencia & saude coletiva*. 2010;15(6):2787-98. Epub 2010/10/06.
61. Kline JN, Cowden JD, Hunninghake GW, Schutte BC, Watt JL, Wohlford-Lenane CL, et al. Variable airway responsiveness to inhaled lipopolysaccharide. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(1):297-303. Epub 1999/07/03.
62. Smit LA, Heederik D, Doekes G, Krop EJ, Rijkers GT, Wouters IM. Ex vivo cytokine release reflects sensitivity to occupational endotoxin exposure. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2009;34(4):795-802. Epub 2009/04/10.
63. Smit LA, Heederik D, Doekes G, Koppelman GH, Bottema RW, Postma DS, et al. Endotoxin exposure, CD14 and wheeze among farmers: a gene-environment interaction. *Occupational and environmental medicine*. 2011;68(11):826-31. Epub 2011/03/11.
64. Liebers V, Bruning T, Raulf-Heimsoth M. Occupational endotoxin-exposure and possible health effects on humans. *American journal of industrial medicine*. 2006;49(6):474-91. Epub 2006/04/06.
65. Liebers V, Raulf-Heimsoth M, Bruning T. Health effects due to endotoxin inhalation (review). *Archives of toxicology*. 2008;82(4):203-10. Epub 2008/03/07.

66. Portengen L, Preller L, Tielen M, Doekes G, Heederik D. Endotoxin exposure and atopic sensitization in adult pig farmers. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(4):797-802. Epub 2005/04/05.
67. Smit LA, Heederik D, Doekes G, Blom C, van Zweden I, Wouters IM. Exposure-response analysis of allergy and respiratory symptoms in endotoxin-exposed adults. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2008;31(6):1241-8. Epub 2008/02/08.
68. Malmberg P, Larsson K. Acute exposure to swine dust causes bronchial hyperresponsiveness in healthy subjects. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1993;6(3):400-4. Epub 1993/03/01.
69. Larsson BM, Larsson K, Malmberg P, Martensson L, Palmberg L. Airway responses in naive subjects to exposure in poultry houses: comparison between cage rearing system and alternative rearing system for laying hens. *American journal of industrial medicine*. 1999;35(2):142-9. Epub 1999/01/23.
70. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *The New England journal of medicine*. 2002;347(12):869-77. Epub 2002/09/20.
71. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *The New England journal of medicine*. 2011;364(8):701-9. Epub 2011/02/25.
72. Preller L, Heederik D, Boleij JS, Vogelzang PF, Tielen MJ. Lung function and chronic respiratory symptoms of pig farmers: focus on exposure to endotoxins and ammonia and use of disinfectants. *Occupational and environmental medicine*. 1995;52(10):654-60. Epub 1995/10/01.
73. Barnes RL, Glantz SA. Endotoxins in tobacco smoke: shifting tobacco industry positions. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2007;9(10):995-1004. Epub 2007/09/14.
74. Hasday JD, Bascom R, Costa JJ, Fitzgerald T, Dubin W. Bacterial endotoxin is an active component of cigarette smoke. *Chest*. 1999;115(3):829-35. Epub 1999/03/20.
75. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2012;39(3):529-45. Epub 2012/03/02.
76. Baur X, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger PK, Maestrelli P, et al. The management of work-related asthma guidelines: a broader perspective. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2012;21(124):125-39. Epub 2012/06/02.
77. Wilken D, Baur X, Barbinova L, Preisser A, Meijer E, Rooyackers J, et al. What are the benefits of medical screening and surveillance? *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2012;21(124):105-11. Epub 2012/06/02.
78. Vandenplas O, Dressel H, Wilken D, Jamart J, Heederik D, Maestrelli P, et al. Management of occupational asthma: cessation or reduction of exposure? A systematic review of available evidence. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2011;38(4):804-11. Epub 2011/03/26.
79. Heederik D, Henneberger PK, Redlich CA. Primary prevention: exposure reduction, skin exposure and respiratory protection. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2012;21(124):112-24. Epub 2012/06/02.

80. Visser MJ, Spaan S, Arts HJ, Smit LA, Heederik DJ. Influence of different cleaning practices on endotoxin exposure at sewage treatment plants. *The Annals of occupational hygiene*. 2006;50(7):731-6. Epub 2006/06/20.