



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

A close-up photograph of a young girl with dark hair, wearing a blue dress with a white lace collar. She is blowing into a white tube, which is part of a biomonitoring device. The background is slightly blurred, showing what appears to be a bookshelf.

Biomonitoring bij kleinschalige

Biomonitoring bij kleinschalige (chemische) incidenten

GGD richtlijn medische milieukunde



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

GGD-richtlijn medische milieukunde
Biomonitoring bij kleinschalige (chemische) incidenten

RIVM Rapport 609300023/2012

Colofon

© RIVM 2012

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

Penvoerder:	M.L. Eggens
Werkgroepleden:	P.M.J. Bos
	L. Grievink
	N.J. Nijhuis
	P.T.J. Scheepers
	D.H.J. van de Weerd
	A.D. Wientjes
	I. van der Woude
Coördinator:	N.E. van Brederode

Contact:
N.E. van Brederode
Centrum Inspectie, Milieu- en Gezondheidsadvisering
nelly.van.brederode@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van VWS, in het kader van project V/609330 'Ondersteuning GGD'en/Richtlijnen'.

Rapport in het kort

GGD-richtlijn medische milieukunde

Biomonitoring bij kleinschalige (chemische) incidenten

Er is een richtlijn ontwikkeld om te beoordelen of het zinvol is te onderzoeken of mensen als gevolg van een incident inwendig aan chemische stoffen zijn blootgesteld (biomonitoring). Het RIVM heeft de richtlijn met de GGD'en opgesteld; de GGD wordt standaard bij incidenten met chemische stoffen ingeschakeld. Na een dergelijk incident ontstaat vaak de vraag hoeveel personen daadwerkelijk aan specifieke stoffen zijn blootgesteld en in welke mate. Een meting in bloed, urine of uitgeademde lucht kan dit bevestigen.

Voordelen biomonitoring

Deze metingen leveren een aantal voordelen op ten opzichte van metingen van stoffen in de lucht. Zo wordt beter inzicht verkregen in welke stoffen, en in welke mate, door het lichaam zijn opgenomen. Een ander voordeel is dat hiermee, indien relevant, het totaal aan stoffen die tijdens een incident uit verschillende bronnen zijn vrijgekomen, in het lichaam kan worden gemeten. Ook zijn inwendige blootstellingen beter in verband te brengen met eventuele gezondheidsklachten.

Benodigheden voor biomonitoring

De richtlijn maakt duidelijk bij welk type stoffen biomonitoring kan worden uitgevoerd. Afhankelijk van de stoffeigenschappen zijn namelijk niet alle stoffen terug te vinden in het lichaam. Daarnaast is aangegeven welke informatie nodig is om het onderzoek technisch en logistiek uit te kunnen voeren. De richtlijn kan de GGD ook ondersteunen bij de (crisis)communicatie. Dit omvat adviezen aan het bevoegd gezag over de gezondheidsrisico's en benodigde maatregelen en onderzoek, evenals advies over de informatievoorziening naar betrokkenen. De richtlijn is vooral gericht op kleinschalige chemische incidenten.

Trefwoorden:

GGD-richtlijn, gezondheidsrisico's, biomonitoring

Abstract

Environmental health guideline for Municipal Health Services

Biomonitoring for small scale chemical incidents

A guideline has been drawn up to assess whether people have been exposed to chemicals following a small scale incident involving chemicals. The guideline was made by the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) in collaboration with the Municipal Health Services (GGD). The GGD is consulted as part of standard procedure when incidents with chemicals occur. Following a chemical accident, it is important to determine the following: how many people have been affected, which substances are involved, and the extent of the exposure. This can be achieved through testing samples of blood, urine or exhaled air.

Advantage of biomonitoring

The testing of clinical samples has some advantages compared with environmental measurements. For example, more information can be gained on the exact nature and the quantity of the chemicals absorbed, especially where different sources are concerned. Biomonitoring also helps to relate internal exposure to clinical symptoms.

Tools necessary for biomonitoring

The guideline outlines which chemicals can be investigated with biomonitoring. This depends on the toxicokinetic properties of the chemicals. Information is also provided on the technical and logistic details necessary for testing. The guideline also acts as a support to the GGD with regard to risk-communication. This involves advising the authorities about the following: the health risks, the necessary measurements, surveillance and providing information to the general public.

This guideline has been drawn up for use with small-scale chemical accidents in particular.

Biomonitoring in small scale (chemical) incidents

Keywords:

GGD-guideline, health risks, biomonitoring

Inhoud

Samenvatting—11

1 Probleemomschrijving—13

- 1.1 Aanleiding—13
- 1.2 Motivatie—13
- 1.3 Doel—14
- 1.4 Afbakening—15
- 1.5 Leeswijzer—17

2 Blootstelling—19

- 2.1 Welke chemisch incidenten kunnen voorkomen?—19
- 2.2 Blootstelling, opnameroutes en opname—20
 - 2.2.1 Blootstelling—20
 - 2.2.2 Opnameroutes en opname—21
- 2.3 Omgevingsconcentraties en blootstellingsbepaling—21

3 Gezondheidseffecten en risicogroepen—23

- 3.1 Gezondheidseffecten—23
- 3.2 Gezondheidskundige toetswaarden voor uitwendige blootstelling—24
 - 3.2.1 Toetswaarden voor blootstelling via de lucht en opname via inhalatie—24
 - 3.2.2 Toetswaarden voor blootstelling via een vloeistof en opname via de huid—25
- 3.3 Risicogroepen—25
 - 3.3.1 Verhoogde blootstelling of opname—25
 - 3.3.2 Verhoogde gevoeligheid—26

4 Beslispunten bij biomonitoring—29

- 4.1 Bepaling doel gezondheidsonderzoek—29
- 4.2 Bepaling type biomarker—30
- 4.3 Gegevens over blootstelling, opnameroutes, opname en gezondheidsklachten—31
- 4.4 Stofspecifieke gegevens—32
 - 4.4.1 Keuze biomarker—32
 - 4.4.2 Mogelijkheid van systemische opname—33
 - 4.4.3 Toxicokinetische gegevens—33
- 4.5 Bepaling monsternamen- en analysemethode—36
 - 4.5.1 Type lichaamsmateriaal: bloed, urine, ademlucht—36
 - 4.5.2 Analysemethode—37
- 4.6 Beschikbaarheid toets- en referentiewaarden—37
 - 4.6.1 Gezondheidskundige toetswaarden voor uitwendige blootstelling—37
 - 4.6.2 Toets- en referentiewaarden voor biomarkers—37
- 4.7 Belastbaarheid deelnemers—37
- 4.8 Technische en organisatorische randvoorwaarden—38

5 Besluitvorming tot biomonitoring—39

- 5.1 Doelstellingen, vragen en situaties ten behoeve van besluitvorming tot biomonitoring—39
- 5.2 Benodigde (basis)informatie bij besluitvorming tot biomonitoring—40
- 5.3 Besluitvorming tot biomonitoring in relatie tot vraagstelling—41
- 5.4 Stappenplan (bij vermoeden van) hoge blootstelling—42
- 5.5 Biomonitoring bij acute gezondheidsklachten met onbekende oorzaak—46

- 5.6 Gebruik van uitkomsten van biologische monitoring bij de behandeling van slachtoffers van een intoxicatie—47
- 5.6.1 Bevestiging van de betrokkenheid van een specifieke stof—47
- 5.6.2 Herkenning van een uitgesteld effect—48
- 5.6.3 Herkenning van een cumulatief effect—48
- 5.6.4 Interacties door gelijktijdige blootstelling aan verschillende stoffen—48

6 Uitvoering biomonitoring—49

- 6.1 Instructies voor monsternamen, opslag en analysemethode—49
- 6.1.1 Type lichaamsmateriaal: bloed, urine, ademlucht—49
- 6.1.2 Volume van de monsters—49
- 6.1.3 Moment van monsternamen en herhaalde monsternamen—49
- 6.1.4 Methode van monsternamen, opslagmateriaal, voorbereiding en opslag—49
- 6.2 Monsteranalyse—52
- 6.2.1 Analysemethode—52
- 6.2.2 Bepalingslimiet, benodigde hoeveelheid materiaal en eenheid waarin het analyseresultaat wordt weergegeven—52
- 6.2.3 Kwaliteitsborging—53
- 6.3 Aantal metingen—53
- 6.4 Organisatie—54
- 6.5 Logistieke afhandeling van biologische monitoring—55

7 Toetsing van resultaten—57

- 7.1 Toetswaarden voor biomarkers—57
- 7.2 Achtergrondwaarden—58
- 7.2.1 BIOMONECS—60
- 7.2.2 GerES—60
- 7.2.3 NHANES—60
- 7.3 Terugrekenen naar externe blootstelling—60
- 7.3.1 AEGL Technical Support Documents—61

8 Wet- en regelgeving en beleid—63

- 8.1 Rampenbestrijding—63
- 8.2 Vergunningplicht bij gezondheidsonderzoek—64
- 8.3 Wet bescherming persoonsgegevens—65
- 8.4 Beleid—65

9 Advisering en communicatie—67

- 9.1 Advisering door GAGS/GGD—67
- 9.2 Informatievoorziening aan betrokkenen—67
- 9.3 Duidelijkheid voor betrokkenen over aard en doel van onderzoek—67
- 9.4 Afspraken over terugkoppeling—68
- 9.5 Duidelijkheid over verwachtingen ten aanzien van de resultaten—68

10 Aanbevelingen—71

Informatiebronnen—73

Betrokken instanties—79

Definities—81

Afkortingen—83

Geraadpleegde deskundigen—85

Samenstelling werkgroep—87

Bijlage 1 Doelen gezondheidsonderzoek—89

Bijlage 2 Toestemmingsverklaring—93

Bijlage 3 Stofprofielen van vijftien stoffen, selectiecriteria en belangrijkste kenmerken—95

Bijlage 4 Stofprofielen van vijftien stoffen—99

Bijlage 5 Voorbeeld van een Biomonitoring Application Data Sheet (BADs) voor benzeen—165

Bijlage 6 Overdracht informatie biomonitoring—169

Bijlage 7 Overzicht van Biological Limit Values—173

Bijlage 8 Vragenlijst—185

Samenvatting

Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) heeft in samenwerking met GGD'en een richtlijn ontwikkeld om te beoordelen of na een incident waarbij mensen zijn blootgesteld aan chemische stoffen, biologische monitoring (biomonitoring) zinvol is. Deze richtlijn kan voor de Gezondheidskundig Adviseur Gevaarlijke Stoffen (GAGS) een belangrijk hulpmiddel zijn bij advisering over deze vorm van onderzoek. De richtlijn is vooral gericht op kleinschalige incidenten (< 10 blootgestelden). Voor adviezen over incidenten met meer dan tien blootgestelde personen kan een multidisciplinaire Expertgroep GezondheidsOnderzoek bij Rampen (GOR) van het RIVM worden geraadpleegd. Bij bedrijfsongevallen met chemische stoffen wordt doorverwezen naar de werkgever die op zijn beurt een arbodienst kan inschakelen voor het uitvoeren van de nazorg.

In de richtlijn is een stappenplan opgenomen waarmee al tijdens de repressiefase een afweging kan worden gemaakt of het uitvoeren van biomonitoring zinvol is. Hierin zijn zowel de zin en nut van biomonitoring als ook de technische mogelijkheden meegenomen. De richtlijn voorziet tevens in een vragenlijst die gelijktijdig met de bemonstering bij de betreffende slachtoffers/betrokkenen kan worden afgenomen. Er wordt aandacht besteed aan risicocommunicatie en de wijze waarop met de resultaten moet worden omgegaan.

Inmiddels is door het RIVM voor vijftien stoffen informatie over biomonitoring verzameld. Deze informatie is opgenomen in de richtlijn.

1 Probleemomschrijving

1.1 Aanleiding

Na een incident waarbij chemische stoffen betrokken zijn, dient de vraag zich aan hoeveel personen zijn blootgesteld, aan welke stof(fen) en in welke mate zij zijn blootgesteld en welk effect dit kan hebben op de gezondheid. Meestal is niet bekend wat de blootstelling op het moment van het incident is geweest omdat metingen vaak pas worden uitgevoerd als de concentraties al weer sterk gedaald zijn. Maar zelfs als concentraties in het milieu bekend zijn, is een schatting van de werkelijke opname moeilijk te maken. Onzekerheid bij zowel hulpverleners als slachtoffers kan doorwerken in de doelmatigheid van de risicocommunicatie.

Naast de blootstelling die op de korte termijn gezondheidsrisico's kan opleveren, kunnen slachtoffers zich ook ongerust maken over mogelijke langetermijneffecten. Om de werkelijke blootstelling beter te kunnen schatten of om eventuele ongerustheid weg te nemen, kan het nuttig zijn om biomonitoring uit te voeren.

Biomonitoring is gedefinieerd als het gestandaardiseerd (en herhaald) verzamelen, voorbereiden, opslaan en analyseren van biologische weefsels (bijvoorbeeld bloed) en uitscheidingsproducten (bijvoorbeeld urine en ademlucht) met het doel de inwendige blootstelling aan een lichaamsvreemde stof vast te stellen door analyse van de uitgangsstof en/of een product van biotransformatie (Scheepers et al., 2011). Voorbeelden van incidenten waarbij biomonitoring is toegepast zijn de vuurwerkram্প in Enschede (RIVM, 2001) en het onderzoek bij brandweermannen die betrokken waren bij de ramp met de Twin Towers in New York (Herbert et al., 2006; Lioy et al., 2006). Bij de genoemde voorbeelden betrof het grootschalige incidenten.

Omdat er steeds vaker ook bij kleinschalige incidenten de vraag over de toepassing van biomonitoring wordt gesteld en omdat de advisering over het toepassen van biomonitoring meestal al zeer snel in de acute fase door de Gezondheidskundig Adviseur Gevaarlijke Stoffen (GAGS) moet plaatsvinden, is er behoefte aan een richtlijn die een snelle beslissing over nut en noodzaak van biomonitoring ondersteunt.

1.2 Motivatie

De grote voordelen van biomonitoring ten opzichte van metingen in de leefomgeving zijn:

- Informatie over totale opname via alle blootstellingsroutes komt beschikbaar.
- In complexe blootstellingsituaties wordt de totale opname uit alle bronnen beoordeeld.
- Bij een hoge blootstelling is informatie over de inwendige dosis mogelijk van belang voor de behandeling van gezondheidseffecten.
- Als de biomarker eenduidig kan worden gerelateerd aan opname van stoffen tijdens het incident, kan dit bijdragen aan de onderbouwing van een (oorzakelijk) verband tussen het incident en de gezondheidsklachten van slachtoffers en hulpverleners.

- Biomonitoring levert objectieve informatie, in tegenstelling tot diverse andere vormen van dataverzameling (anamnese, interviews, vragenlijsten, en dergelijke).
- Als de concentraties op de locatie van het incident al gedaald zijn tot achtergrondwaarden, zijn niveaus van biomarkers in het lichaam meestal nog uren tot dagen te onderscheiden van de 'baseline' van deze biomarkers.

Bij de overweging om biomonitoring toe te passen moet rekening worden gehouden met de volgende aandachtspunten. Deze aandachtspunten worden in de richtlijn besproken.

- De organisatie van biomonitoring is gecompliceerd (juiste receptacula, deskundig personeel voor monsternamen, enzovoort).
- Chronische bijdrage uit andere bronnen waardoor hoge achtergrondniveaus van sommige biomarkers (lood bij leden schietclub, enzovoort).
- Gebrek aan toets- en achtergrondwaarden voor éénmalige blootstelling van de algemene bevolking.
- Biomonitoring is alleen zinvol voor stoffen met systemische effecten. Let wel: veel interventiewaarden zijn gebaseerd op lokale effecten.
- Biomonitoring schept erg hoge verwachtingen bij de deelnemers aan deze vorm van onderzoek. Dit vereist een zorgvuldige afweging over de wijze waarop de communicatie over de uitkomsten plaatsvindt.

1.3 Doel

Deze richtlijn beoogt niet om biomonitoring te bevorderen, maar om bij kleinschalige chemische incidenten de beslissing over nut en noodzaak van biomonitoring als (opgeschaalde) medisch milieukundige zorg (publieke gezondheid) te ondersteunen.

Biomonitoring wordt ingezet als middel om antwoord te geven op vijf vragen:

1. Is er sprake van opname van een (potentieel) schadelijke stof in het lichaam?
2. Kunnen de eventueel gemelde gezondheidsklachten gerelateerd worden aan de blootstelling?
3. Kan de hoogte van de blootstelling gerelateerd worden aan de eventueel gemelde gezondheidsklachten?
4. Is specifieke behandeling noodzakelijk en mogelijk?
5. Zijn er nog (andere) gezondheidseffecten te verwachten op korte of lange termijn?

Bij de beslissing om biologische monitoring in te zetten kunnen in principe vier verschillende doelen worden onderscheiden (Franssen et al., 2006, zie paragraaf 4.1):

1. het individuele zorgdoel,
2. het volksgezondheidsdoel,
3. het wetenschappelijke doel en
4. het maatschappelijk-politieke doel.

Bij kleinschalige incidenten, het thema van deze richtlijn, is vooral het individuele zorgdoel reden voor biomonitoring. Uitgangspunt is om de zorg en behandeling van de individuele getroffen personen te optimaliseren (Franssen et al.,

2006). Hierbij gaat het om het vaststellen van mogelijke blootstelling in relatie tot gezondheidseffecten, om rapportage en om vervolgacties, allemaal op individueel niveau.

Bij chemische incidenten, waarbij biomonitoring wordt toegepast, komen biomarkers van blootstelling het meest in aanmerking om de blootstelling ten gevolge van het incident in kaart te brengen (zie paragraaf 4.2). Deze biomonitoringsgegevens kunnen de verkregen gegevens over concentraties in de omgeving aanvullen of zelfs vervangen.

De doelstelling bij biomonitoring met individueel zorgdoel is tweeledig:

- Biomonitoring met individueel zorgdoel gericht op behandeling. Bij hoge blootstelling of ernstige klachten zal zo snel mogelijk tot opname in een ziekenhuis en behandeling worden overgegaan. Daar zal de beslissing tot biomonitoring genomen worden. De via biomonitoring verkregen blootstellingsgegevens kunnen in de acute fase de keuze van medische behandeling ondersteunen.
- Biomonitoring met individueel zorgdoel gericht op beantwoording van regulier medisch milieukundige vragen. De via biomonitoring verkregen gegevens kunnen bijdragen aan de beantwoording van vragen over zowel de hoogte van de blootstelling en wat dit betekent voor de gezondheid van betrokkene, als vragen over de relatie van gemelde gezondheidsklachten met het incident. Hiermee kan bijvoorbeeld ook blootstelling worden uitgesloten of kan de blootstelling in complexe situaties worden geschat.

Het gaat hierbij meestal om situaties die niet levensbedreigend zijn en geen aanleiding geven tot medische consultatie, maar die wel tot vragen over blootstelling kunnen leiden of tot vragen over gezondheidsklachten die op korte tot lange termijn kunnen optreden. De beslissing tot biomonitoring wordt in dit geval meestal door de GAGS/GGD genomen.

Het doel van de biomonitoring dient bij aanvang van het onderzoek duidelijk te zijn. In deze richtlijn wordt speciaal aandacht gegeven aan deze afweging, zie paragraaf 4.1.

1.4 Afbakening

De richtlijn is opgezet voor kleinschalige incidenten met een gering aantal slachtoffers. Te denken valt aan ongeveer tien personen.

Deze richtlijn is primair bestemd voor de GAGS, die bij opgeschaalde medisch milieukundige zorg, tijdens de repressiefase van een incident een advies moet geven over het nut en de noodzaak van biomonitoring.

Daarnaast kunnen ook medisch milieukundig medewerkers van GGD'en in de nazorgfase baat hebben bij de richtlijn bij het beantwoorden van regulier medisch milieukundige vragen over blootstelling en gezondheidseffecten en de mogelijkheden van biomonitoring daarbij.

Bij chemische incidenten kan de GAGS/GGD het centrum voor Gezondheid en Milieu (cGM) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) om advies vragen over de uitvoering van een gezondheidsonderzoek en/of biologische monitoring. Het cGM maakt gebruik van een onafhankelijke Expertgroep die conform vastgestelde procedures en criteria adviseert over nut, noodzaak en invulling van gezondheidsonderzoek, inclusief psychosociale aspecten. Het cGM kan de GAGS/GGD ook met advies ondersteunen bij de opzet

en uitvoering van het onderzoek zelf. Het adviestraject is maatwerk, maar over het algemeen volgt vrijwel direct een advies over registratie, wordt binnen enkele uren een globaal advies over acuut onderzoek geleverd en wordt in de loop van een calamiteit het advies meermaals bijgesteld aan de actuele situatie en aan de wensen en behoeften van de regio.

Bij de overweging om biomonitoring uit te voeren kan in alle gevallen het NVIC een belangrijke adviserende rol vervullen.

De richtlijn voorziet alleen in biomonitoring als gevolg van blootstelling aan chemische stoffen en niet aan radioactieve stoffen en biologische agentia.

De richtlijn is primair gericht op de blootstelling tijdens het incident. Meestal vindt blootstelling plaats door inademing van stoffen in de gasfase of aan zwevende deeltjes, maar soms is er ook direct huidcontact met vloeistoffen en vaste stoffen. Blootstelling via indirecte blootstellingsroutes, zoals aan groente of grond na depositie vallen buiten het bereik van deze richtlijn. Deze blootstelling treedt meestal pas enige tijd na het incident op en wordt zo veel mogelijk beperkt door adequate opruimacties of door goede voorlichting. Indien biomonitoring op een later tijdstip in de nazorgfase plaatsvindt dient hier wel rekening mee te worden gehouden.

De richtlijn is primair gericht op het gebruik van biomarkers voor blootstelling en niet op biomarkers voor effect (Zielhuis en Henderson, 1986). Alleen wanneer een relatie met uitwendige blootstelling bestaat, kan overwogen worden om een biomarker voor effect toe te passen, met als doel het verkrijgen van een indicatie voor blootstelling. Een voorbeeld van een dergelijke biomarker van effect is methemoglobine.

De verantwoordelijkheid van GAGS en GGD-medewerkers ligt in het kader van (opgeschaalde) medisch milieukundige zorg bij de publieke gezondheid, dat wil zeggen bij de gezondheidsbescherming van de algemene bevolking. De richtlijn is daarom primair gericht op biomonitoring bij burgers en niet bij hulpverleners of bij werknemers van een betrokken bedrijf.

De zorg voor werknemers, inclusief de hulpverleners, valt primair onder verantwoordelijkheid van de werkgever. Deze kan hiervoor de betrokken arbodienst of een arbodeskundige inschakelen. Omdat in de beginfase van het incident deze zorg vaak niet voorhanden is, zal de GAGS in de acute fase veelal de individuele zorgverlening voor blootgestelden bewaken. Er zal wel naar worden gestreefd om de zorg voor werknemers zo spoedig mogelijk over te dragen aan de werkgever of de door hem aangewezen zorgverlener. Naast de formele reden voor deze overdracht is er ook de zorginhoudelijke reden. De blootstelling van werknemers, zowel tijdens het incident als ook de achtergrondblootstelling, en de methodieken om deze in kaart te brengen zijn wezenlijk verschillend ten opzichte van de algemene bevolking.

Als de overdracht naar de werkgever of de door hem aangewezen zorgverlener niet mogelijk is, moet in ieder geval de huisarts van de betrokkene(n) door de GAGS/GGD worden geïnformeerd.

In Bijlage 6 is een procedure opgenomen voor de overdracht van GAGS naar de GGD-medewerker medische milieukunde of de bedrijfsarts.

Voorbeelden van situaties waarbij de zorg voor hulpverleners direct onder verantwoordelijkheid van de werkgever valt en de GAGS/GGD niet betrokken is, zijn:

- Wanneer hulpverleners, hoewel goed beschermd, langere tijd na inzet bij een incident met een schadelijke stof, gezondheidsklachten houden. Er wordt getwijfeld of de gebruikte beschermingsmiddelen opname van de stof wel hebben voorkomen. Dit is een vraag op het gebied van arbeidsomstandigheden die daarom onder de verantwoordelijkheid van de werkgever valt.
- Als hulpverleners werkzaamheden moeten verrichten waarbij blootstelling aan een schadelijke stof niet op voorhand kan worden uitgesloten, bijvoorbeeld een interventie waarbij onder moeilijke omstandigheden een lek moet worden gedicht. Om inwendige opname te kunnen evalueren kan voor en na uitvoering van deze werkzaamheden biomonitoring worden uitgevoerd. Dit valt onder preventie en daarmee onder de verantwoordelijkheid van de werkgever.

1.5 Leeswijzer

De richtlijn bevat veel informatie. Om een duidelijker beeld van de inhoud te geven is onderstaand overzicht opgenomen als leeswijzer.

1. Wat is het? (§ 1.1)
 - a. Voornamelijk individueel (volgens richtlijn) onderzoek naar de aanwezigheid van contaminanten of hun afbraakproducten in lichaamsvloeistoffen of uitademingslucht.
2. Wat heb je eraan? (§ 1.2)
 - a. Kan laten zien of iemand is blootgesteld en hoe hoog de blootstelling was.
 - b. Kan informatie geven over de kans op gezondheidseffecten.
 - c. Kan helpen bij het vaststellen van de juiste behandeling.
 - d. Kan argumenten opleveren ten behoeve van zorg op termijn.
3. Wat zijn de indicaties?
 - a. Wanneer environmental monitoring alléén onvoldoende duidelijkheid geeft over de noodzaak tot nader onderzoek/behandeling/decontaminatie enzovoort (§ 1.2)
 - b. Antwoord op ongerustheid, woede, rechtvaardigheidsgevoelens (§ 1.1 en § 5.3.1)
 - c. het objectiveren van de blootstelling bij onverklaarde klachten/ziekte (§ 5.5)
4. Wat zijn (relatieve) contra-indicaties?
 - a. Onbekende (of geen) relatie tussen biomarker en individueel risico (§ 9.2)
 - b. Kans op ziekte niet te beïnvloeden (§ 8.2)
 - c. Geen behandeling mogelijk (§ 8.2)
 - d. (Te) hoge verwachtingen van de slachtoffers (§ 9.2)
5. Wat zijn de randvoorwaarden? (hoofdstuk 5, stappenplan)
 - a. Referentiewaarden in het lichaam van de stof in kwestie (§ 7.3)
 - b. Voldoende hoge blootstelling. NB. Wanneer het vooral gaat om wegnemen ongerustheid is dat een minder belangrijk criterium (§ 5.4)
 - c. Kunnen vaststellen wie slachtoffer is – en wie dus moet worden uitgenodigd voor deelname aan een biomonitoringcampagne – en wie niet.
 - d. Een tijdige start, rekening houdend met de periode tussen blootstelling en afname. Deze is meestal kritisch en voor elke stof/biomarker verschillend (§ 4.4)
 - e. Informatie waar de slachtoffers zich bevonden en wat ze deden (bijlage 8)
 - f. Beschikbaarheid juiste afnamemedia (§ 5.3.1)

- g. Op de juiste manier verzamelen, opslag en versturen van monsters (§ 5.3.1)
- h. Beschikbaarheid analysetechnieken en -capaciteit (§ 5.3.1)
- i. Informed consent slachtoffers
- j. Moment van terugkoppeling met individuele slachtoffers (hoofdstuk 9)
- 6. Waar moet je rekening mee houden?
 - a. Achtergrondblootstelling (§ 4.4)
 - i. eten/drinken en andere leefstijlfactoren,
 - ii. werk, hobbies
 - b. Stofwisselingsstoornissen (§ 3.3.2)
 - i. stapelingsziekte
 - ii. nier- en leverfunctiestoornissen
 - c. Aanwezigheid van aandoeningen die extra risico met zich meebrengen (§ 3.3.2)

Oplegger bij GGD-richtlijn biomonitoring bij kleinschalige (chemische) incidenten

Het centrum Gezondheid en Milieu van het RIVM (cGM) heeft samen met GGD'en de richtlijn biomonitoring ontwikkeld met als doel om bij kleinschalige chemische incidenten de beslissing over nut en noodzaak van biomonitoring als opgeschaalde medisch milieukundige zorg te ondersteunen. Het is uitdrukkelijk niet de bedoeling van de richtlijn om biomonitoring te bevorderen, maar om de afweging inzichtelijker te maken c.q. te onderbouwen. Ook het advies om in het kader van de publieke gezondheid geen biomonitoring uit te voeren, kan met deze richtlijn worden onderbouwd.

Bij de ontwikkeling van de richtlijn is zoals gebruikelijk uitgegaan van de wetenschappelijke kennis op het terrein van biomonitoring (evidence-based richtlijn) en van de uitvoering zoals die op dit moment in de praktijk plaatsvindt. Tijdens de samenstelling van de richtlijn is echter gebleken dat er op het terrein van de biomonitoring bij incidenten nog veel ontwikkelingen en knelpunten zijn. In hoofdstuk 10 van de richtlijn worden de belangrijkste knelpunten besproken en worden aanbevelingen gegeven. Het is de verwachting dat de richtlijn spoedig aan een actualisatie toe zal zijn. Om deze reden zal de richtlijn binnen 1 à 2 jaar worden geëvalueerd met de vraag of actualisatie nodig is.

Vanwege bovengenoemde ontwikkelingen en knelpunten wordt GGD'en geadviseerd om, in het kader van de richtlijn, bij hun besluit over de uitvoering van biomonitoring altijd te overleggen met het cGM-NVIC en/of advies te vragen aan de Expertgroep Gezondheidsonderzoek na Rampen (GOR) van het cGM.

2 Blootstelling

2.1 Welke chemisch incidenten kunnen voorkomen?

De oorzaken van chemische incidenten kunnen uiteenlopen van procesfouten, ongevallen tijdens transport en bedrijfsbranden tot lekkages van leidingen en opslagdepots van chemische industrie.

De laatste jaren hebben in Nederland verschillende incidenten plaatsgevonden waarbij burgers betrokken zijn geweest. In Tabel 2.1 staat een overzicht met voorbeelden van incidenten die van 2000-2010 hebben plaatsgevonden en waarbij biomonitoring is uitgevoerd of waarbij vragen zijn gesteld waarvan achteraf blijkt dat ze waarschijnlijk met biomonitoring opgelost hadden kunnen worden.

*Tabel 2.1: Voorbeelden van chemische incidenten in de periode 2000-2010 waarbij biomonitoring is uitgevoerd (gemarkeerd met *) of waarbij vragen zijn gesteld waarvan achteraf blijkt dat ze waarschijnlijk met biomonitoring opgelost hadden kunnen worden.*

Type incident	Betrokken stof	Blootstelling en eventuele bijzonderheden
Benzine in riolering na lekkage	Benzine	Inhalatie
Overmatig bestrijdingsmiddelen-gebruik in achtertuin	Chloorpyrivos	Inhalatie en huidblootstelling
Lekkende ketelwagen	Acrylnitril*	Inhalatie
Slechte verbranding geiser woonhuis	Koolmonoxide*	Inhalatie
Breuk nafta persleiding	Nafta, benzeen	Inhalatie, enkele bewoners mogelijk hoog blootgesteld
Onwelwording	Onbekend*	Mensen onwel, oorzaak onbekend. COHb gemeten om CO en specifieke gechloreerde koolwaterstoffen uit te sluiten.
Stukgevallen klokthermostaat	Kwik*	Ca. 10 personen bemonsterd na inhalatoire kwikintoxicatie van 11-jarig meisje.
Onwelwording boven koffieshop	Koolmonoxide of Tetrahydrocannabinol (THC)	BM advies niet doorgekomen
Persoon heeft zich overgoten met benzine	Benzine	Huidblootstelling
Industriebrand	PAK, cyaniden, koolmonoxide en vluchtige organische stoffen (VOS)	Inhalatie
Storing mestverwerking in veehouderij	Blauwzuur	Inhalatoire blootstelling op AGW/LBW-niveau
Foutieve installatie ketel in nieuwbouwcomplex	Koolmonoxide	Inhalatie bewoners (2 doden)
Brand bij meubelbedrijf	PAK en cyaniden	Inhalatie. Vraag over BM door Expertgroep GOR
Blijvende klachten na onwelwording in supermarkt	Aromaten/tolueen*	Inhalatie. Spijtserum afgenomen

Diesel in riolering	Diesel	Inhalatie, mensen onwel
Poging tot brandstichting	Vluchtige organische stoffen (VOS)	Opzettelijke blootstelling
Verneveling van product om tuinmeubels te impregneren en waterafstotend te maken	Propyleenglycol	Inhalatie en huidblootstelling
Gezondheidsklachten bij 10 kinderen na practicum met kwik in school	Kwik en lysol	Inhalatie
Gebruik van haarlak met drijfgassen	n-propaan, n-butaan en iso-butaan	Inhalatie kinderen en leerkrachten, kinderen naar ziekenhuis
Petroleumgeur bij woning	Petroleumgeur	Inhalatie
Lekkage tankwagon	Methyl-t-butylether*	Inhalatie
Onwelwording na openen zeecontainer	Insecticide	Inhalatie en huidblootstelling
Brand in koelcellencomplex	Dioxine e.a.	Inhalatie rookemissies
Mengen van PUR-schuim t.b.v. isolatie kruipruimte	Cyanide en acrylonitril	Inhalatie en huidblootstelling
Werknemer bedolven onder vliegass	Metalen	Inhalatie, huidblootstelling
Besmetting drinkwater in touring-car	Koper*	Ingestie van gecontamineerde koffie en thee uit buskeuken (gecontamineerd boilerwater)
Tientallen mensen met luchtwegklachten na grote brand	PAK's	Inhalatie, vraag over biomonitoring aan Expertgroep GOR
Stankoverlast en gezondheidsklachten	Diesel/Benzine	Inhalatie
Lekkage chemische stof via kapotte afvoer in plafond na opruimen chemicaliën in scheikundelokaal	Nitrobenzeen	Inhalatie

2.2 Blootstelling, opnameroutes en opname

2.2.1

Blootstelling

Bij een incident kunnen chemische stoffen als gas, vloeistof of vaste stof vrijkomen. Vloeistoffen en vaste stoffen kunnen direct in bodem en oppervlaktewater terechtkomen. Gassen, dampen, aerosolen en kleine vaste deeltjes zoals roet kunnen zich via de lucht snel en over grote afstand verspreiden. Voorbeelden van stoffen die bij normale temperatuur en druk vloeibaar zijn en snel kunnen verdampen zijn (di-ethyl)ether en aceton. Een bijzondere vorm van verspreiding treedt op bij gassen die voor opslag en transport zijn samengeperst tot vloeistof. Voorbeelden hiervan zijn chloor en ammoniak. Deze kunnen eerst als mengsel van vloeistof en damp (tweefasensysteem) ontsnappen. Bij uitstroming op de grond ontstaat eerst een zogenaamde koudkokende plas waaruit de stof als damp ontwijkt en waarbij een gaswolk ontstaat die zich over een groot gebied kan verspreiden.

Bij verspreiding via de lucht wordt meestal aangenomen dat de personen dicht bij de bron kans hebben op de hoogste blootstelling. Een uitzondering hierop ontstaat wanneer een rookkolom recht omhoog gaat, in hogere luchtlagen met de wind meegevoerd wordt en daarna door afkoeling weer neerslaat. De

personen die dan blootgesteld worden aan deze rook, kunnen zich soms op kilometers afstand bevinden.

Na de eerste directe verspreiding kan vervolgens verspreiding plaatsvinden naar de omgeving zodat indirect verontreinigingen ontstaan. Voorbeelden hiervan zijn verontreiniging van groente, speeltoestellen en grond door depositie (WHO, 2009). Zoals bij de afbakening van deze richtlijn al is gemeld (zie paragraaf 1.4) richt deze richtlijn zich op de directe blootstelling tijdens het incident.

Bij incidenten is de belangrijkste blootstelling via de lucht. Dit is meestal een kortdurende hoge blootstelling. Blootstelling aan een vloeistof vindt incidenteel plaats.

2.2.2 *Opnameroutes en opname*

Bij incidenten is de belangrijkste blootstelling via de lucht en de belangrijkste opnameroute inademing. Ook direct huidcontact met vaste stoffen, vloeistoffen en stoffen in de gasfase kan tot relevante systemische opname leiden. Bij blootstelling aan gassen en dampen is opname via de huid in het algemeen verwaarloosbaar in vergelijking met de ingeademde hoeveelheid. Een uitzondering hierop wordt bijvoorbeeld gevormd door de groep van glycoethers.

Opname via de longen is meestal sneller dan via de huid.

De opname van zwevende deeltjes en aerosolen via de longen is afhankelijk van de deeltjesgrootte, die bepaalt in welk deel van de luchtwegen de deeltjes achterblijven, en van de wateroplosbaarheid van de aerosolen (Schmid et al., 2009).

Opname door de huid kan zo traag verlopen dat systemische effecten pas na afloop van de blootstelling (en na het uitvoeren van decontaminatie) kunnen optreden.

Als de opname gelijktijdig uit verschillende bronnen en via verschillende routes plaatsvindt, is het moeilijk de opname te schatten. Biomonitoring kan dan een reden zijn om zicht te krijgen op de totale inwendige blootstelling.

De opname via de gezonde huid kan modelmatig op basis van een beperkt aantal stofeigenschappen worden geschat. Een voorbeeld van zo'n computermodel is IH-SkinPerm (<http://www.aiha.org/insideaiha/volunteergruops/Pages/EASC.aspx>; Ten Berge, 2009). Bij bepaalde condities van de huid, zoals bij bedekking door kleding, kan een berekende huidopname zowel een over- of onderschatting op van de werkelijke opname opleveren. Ook bij bepaalde huidziekten of -laesies kan de werkelijke opname worden onderschat.

2.3 **Omgevingsconcentraties en blootstellingsbepaling**

Om bij een incident met chemische stoffen de omgevingsconcentraties en de blootstelling te bepalen, wordt meestal in de acute fase met beperkte middelen een snelle ruwe inschatting gemaakt die vervolgens wordt aangevuld met modelberekeningen en in een nog later stadium meer verfijnde metingen. Dit traject wordt uitgevoerd door de brandweer in samenwerking met de GAGS. Voor een uitvoerige beschrijving van de werkwijze van de GAGS wordt verwezen naar Scheepers et al. (2007). De meest gangbare werkwijze is als volgt:

1. Om snel een eerste indruk te krijgen van de impact op de omgeving zal de Meetplan Leider (MPL) van de brandweer op grond van gegevens over de bron, terreinomstandigheden en het weer met het rekenprogramma GasMal een ruwe inschatting maken van het effectgebied.

2. Aan de hand van deze eerste inschatting zal de MPL in en rond het voorspelde effectgebied indicatieve metingen uitvoeren om de berekende luchtconcentraties te verifiëren. De brandweer heeft hiervoor beperkte middelen. Voor een aantal veel voorkomende stoffen worden gasindicatorbuisjes gebruikt die werken op basis van kleurverandering. Ze hebben een beperkte gevoeligheid (hoge detectiegrens) en specificiteit. De brandweer kan tijdens de eerste uren van het incident ook enkele luchtmonsters verzamelen in een geprepareerde luchtmonsterzak (Tedlar bag) of canister (vullen zich over bepaalde tijd) voor analyse achteraf (Scheepers et al., 2007).

3. De GAGS kan deze informatie betrekken bij zijn inschatting van de te verwachten blootstelling. Als aanvulling op de eerste berekende en gemeten luchtconcentraties kan tevens informatie over geurwaarnemingen en/of gezondheidsklachten worden gebruikt om een inschatting te maken van de blootstelling.

4. De metingen en berekeningen kunnen worden aangevuld met meer verfijnde methoden. Deze kunnen worden uitgevoerd door de Milieu Ongevallen Dienst (MOD) van het RIVM. Deze dienst beschikt over meer geavanceerde en betrouwbare monsternamen- en analysetechnieken, zodat de identiteit en concentratie van veel stoffen met een veel grotere zekerheid kan worden vastgesteld. De aanrijtijd van de MOD is minimaal twee uur. Als de omstandigheden op de incidentlocatie weinig zijn veranderd, kunnen de gemeten concentraties door middel van extrapolatie gebruikt worden om de blootstelling tijdens de eerste uren van het incident in te schatten. Met deze gegevens kan een beter onderbouwde inschatting worden gemaakt van mogelijke gezondheidsrisico's in het effectgebied. Als de situatie snel verandert, zijn de metingen van het RIVM niet altijd te gebruiken om de blootstelling in de eerste uren van het incident te schatten. In dit geval kunnen de analyseresultaten van de luchtbemonsteringszakken of de via canisters bemonsterde lucht, die de brandweer in sommige gevallen in de eerste uren van het incident vult, uitkomst bieden. De resultaten van deze metingen zijn pas na geruime tijd beschikbaar waardoor ze niet bruikbaar zijn om snel het risico in het effectgebied in te schatten en om snel te besluiten of biomonitoring kan worden ingezet. De resultaten kunnen wel gebruikt worden om achteraf een nadere inschatting te maken van de omgevingsbesmetting ten behoeve van de risicocommunicatie.

3 Gezondheidseffecten en risicogroepen

3.1 Gezondheidseffecten

Het besluit om biomonitoring bij een individu uit te voeren wordt genomen op basis van de klachten en verschijnselen en de beschikbare informatie over uitwendige blootstelling.

Bij een eerste beoordeling van het klachtenbeeld van een blootgestelde kan het nuttig zijn gebruik te maken van een sterk vereenvoudigde classificatie.

Daarvoor is het noodzakelijk dat de gezondheidsklachten per persoon in kaart zijn gebracht, zodat de consistentie van de gerapporteerde klachten voor elk slachtoffer afzonderlijk goed kan worden beoordeeld en verschillen in de klachtenpatronen tussen de individuele slachtoffers kunnen worden vergeleken. Een indeling die wordt gebruikt binnen de Advanced Hazard Life Support (Walter et al., 2008) gaat uit van vijf hoofdgroepen, de zogenaamde 'toxidromen'. Elk toxidroom is een combinatie van klachten en symptomen die indicatief is voor vergiftiging door een specifieke groep van schadelijke stoffen. Deze vijf specifieke groepen van stoffen zijn gedefinieerd als: irriterende gassen, verstikkende stoffen, cholinesterase remmers, corrosiva en (gehalogeneerde) koolwaterstoffen. Een verdere uitwerking is gegeven in paragraaf 4.7.

Voor stoffen die via inhalatoire blootstelling schade aan respectievelijk de luchtwegen en/of longen of schade elders in het lichaam kunnen veroorzaken, wordt een andere meer verfijnde classificatie gehanteerd (Meulenbelt et al., 1996; zie kader). Deze classificatie kan onder andere gebruikt worden om de ernst van de blootstelling voor de luchtwegen in te kunnen schatten.

Inhalatoire intoxicaties (Meulenbelt et al., 1996)

Type 1

Dit type intoxicaties wordt veroorzaakt door verbindingen, zoals chloorwaterstof en ammoniak, die goed in water oplosbaar zijn en daardoor ook goed in het slijmvlies van de luchtwegen oplossen. Hierdoor kan acute beschadiging van het slijmvlies van de grote luchtwegen ontstaan, waardoor direct gezondheidsklachten kunnen optreden zoals hoesten en een brandend gevoel achter het borstbeen. Omdat de slijmvliesen van ogen, neus en keel ook zijn blootgesteld, treden er tegelijkertijd ook klachten op als keelpijn, tranende ogen en een loopneus. Bij zeer hoge blootstelling kan ernstige ademnood ontstaan. De ernst van de symptomen hangt af van de mate van blootstelling en de oog- en neusklachten kunnen als indicator van de hoogte van de blootstelling worden gebruikt. Omdat de symptomen direct optreden, dus zonder interval, is bij geringe klachten geen ziekenhuisopname nodig omdat de klachten snel daarna verminderen (tenzij het gaat om personen met een luchtwegaandoening).

Type 2

Dit type intoxicaties wordt veroorzaakt door verbindingen zoals stikstofoxiden en fosgeen, die de longcellen van de lagere luchtwegen (bronchioli en alveoli) aantasten waardoor de opname van zuurstof wordt verstoord. Hierdoor ontstaan klachten van toenemende kortademigheid en cyanose (blauwe huidverkleuring). Omdat longschade langzaam optreedt, kunnen de klachten pas uren na de blootstelling ontstaan. Bij (verdenking op) blootstelling aan deze verbindingen is observatie in een ziekenhuis altijd noodzakelijk omdat de kans bestaat dat beademing nodig is.

Type 3

Dit type intoxicaties wordt veroorzaakt door verbindingen die geen effect hebben op de luchtwegen of de longen, maar na opname via de longen, elders in het lichaam een reactie geven. Afhankelijk van de stof kunnen effecten optreden op bijvoorbeeld het centrale zenuwstelsel, lever of nieren. Ook kunnen effecten optreden die de zuurstofvoorziening in het lichaam beïnvloeden en daardoor doen denken aan een effect op de luchtwegen. Voorbeelden zijn verstoring van het zuurstoftransport door verdringing van zuurstof van het hemoglobine (koolmonoxide-intoxicatie) of blokkade van het zuurstofgebruik in de cel (cyanide-intoxicatie). Behandeling is in dit geval afhankelijk van de stof.

Voor verdere informatie over gezondheidsklachten in relatie tot blootstelling aan chemische stoffen zijn verschillende informatiebronnen beschikbaar. In alle gevallen is het raadzaam om voor informatie over de relatie tussen blootstelling aan specifieke chemische stoffen en het optreden van gezondheidsklachten het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) te raadplegen.

Bij incidenten kunnen combinaties van gezondheidsklachten ontstaan door gelijktijdige blootstelling aan verschillende stoffen. Stoffen die lokale effecten hebben, zoals irriterende of bijtende stoffen, kunnen bij hogere concentratie ook een systemische werking hebben. Zo kunnen organische oplosmiddelen effecten op de huid veroorzaken en na opname ook een effect hebben op het centraal zenuwstelsel. Een ander voorbeeld is waterstoffluoride dat ernstige huidlaesies kan veroorzaken maar ook een systemische werking heeft.

3.2 Gezondheidskundige toetswaarden voor uitwendige blootstelling

3.2.1 Toetswaarden voor blootstelling via de lucht en opname via inhalatie

Tijdens incidenten duurt de blootstelling via de lucht meestal niet langer dan een uur. De gezondheidsrisico's kunnen worden beoordeeld aan de hand van Interventiewaarden gevaarlijke stoffen: de voorlichtingsrichtwaarde (VRW), de alarmeringsgrenswaarde (AGW) en de levensbedreigende waarde (LBW) (VROM, 2007). Voor een toelichting op deze waarden zie Kader 3.1. Deze interventiewaarden zijn afgeleid voor een blootstelling van één uur. De publicatie van VROM geeft tevens een handreiking voor de omrekening van deze één-uurswaarden naar een waarde die geldt voor een kortere of een langere blootstellingduur¹ (VROM, 2007). Aan de hand van de mate van overschrijding van bepaalde interventiewaarden (VRW, AGW en/of LBW) kan de aard en ernst van te verwachten gezondheidseffecten worden geschat.

Veel gebruikte relevante systemische effecten voor de AGW zijn effecten zoals lever-, hart- en niertoxiciteit, en depressie van het centraal en/of perifere zenuwstelsel. Ook teratogeniteit en embryonale sterfte worden gebruikt voor de vaststelling van de AGW.

Voor sommige stoffen is de AGW gebaseerd op lokale effecten terwijl bij hogere blootstelling ook systemische effecten kunnen optreden. In de praktijk wordt

¹ In 2008 is gestart met een volledige herziening van de Nederlandse interventiewaarden gevaarlijke stoffen aan de hand van een aangepaste methodologie en procedure voor de afleiding van deze waarden. Dit betekent onder meer dat interventiewaarden zullen worden afgeleid voor 10 en 30 minuten en voor 1, 2, 4 en 8 uur. Ook zullen de stofdocumenten informatie bevatten over mogelijke effecten boven de AGW. Voor ongeveer 125 stoffen komen in 2011 de herziene interventiewaarden en stofdocumenten beschikbaar.

aangehouden dat voor deze stoffen de AGW met minimaal een factor twee tot drie zal moeten zijn overschreden voordat systemische effecten zullen optreden en biomonitoring te overwegen is.

De AGW kan gebaseerd zijn op een verminderd vermogen van blootgestelden om zichzelf te beschermen of te vluchten. Hierbij kan worden gedacht aan effecten die op zichzelf niet ernstig hoeven te zijn maar indirect, als gevolg van een verminderde zelfredzaamheid, tot ernstige gevolgen kunnen leiden. Een voorbeeld hiervan is blootstelling aan ammoniak waardoor een tranenvloed ontstaat die het gezichtsvermogen beperkt.

Kader 3.1 Definitie van interventiewaarden (Bron: VROM, 2007)

Voorlichtingsrichtwaarde – VRW

De concentratie van een stof die met grote waarschijnlijkheid door het merendeel van de blootgestelde bevolking hinderlijk wordt waargenomen of waarboven lichte, snel reversibele gezondheidseffecten mogelijk zijn bij een blootstelling van één uur. Vaak is dit de concentratie waarbij blootgestelden beginnen te klagen over het waarnemen van de blootstelling.

Alarmeringsgrenswaarde – AGW

De concentratie van een stof waarboven irreversibele of andere ernstige gezondheidsschade kan optreden door directe toxische effecten bij een blootstelling van één uur

Levensbedreigende waarde – LBW

De concentratie van een stof waarboven mogelijk sterfte of een levensbedreigende aandoening door toxische effecten kan optreden binnen enkele dagen na een blootstelling van één uur.

3.2.2 *Toetswaarden voor blootstelling via een vloeistof en opname via de huid*

Voor opname via de huid zijn geen geschikte toetswaarden voor incidenten beschikbaar. Wel kan het bestaan van een zogenoemde H-indicatie voor de werkplek of het bestaan van een afgeleide dermale DNEL (Derived No Effect Level) er op wijzen dat huidopname een significante bijdrage aan de systemische blootstelling kan leveren. De beschikbaarheid van deze waarden kan een extra indicatie zijn voor de overweging van biologische monitoring. Voor verdere opties en overwegingen om te schatten of significante opname via de huid kan plaatsvinden wordt verwezen naar het Gezondheidsraadrapport 'Normering van huidblootstelling op de werkplek' (Gezondheidsraad, 2001).

3.3 Risicogroepen

Als risicogroepen onderscheiden we de groep die door specifieke kenmerken kans loopt op een verhoogde blootstelling of opname en de groep die vanwege lichamelijke kenmerken gevoeliger is.

3.3.1 *Verhoogde blootstelling of opname*

1. Mensen met verminderde zelfredzaamheid
Binnen deze groep vallen mensen die, vanwege een lichamelijke handicap of door de blootstelling aan de stof, minder zelfredzaam zijn. Deze mensen kunnen daardoor langer worden blootgesteld dan personen die gemakkelijker kunnen vluchten.
2. Hulpverleners
Van alle hulpverleners beschikt de brandweer in principe over afdoende

persoonlijke beschermingsmiddelen en horen overige hulpverleners, zoals politie en ambulancepersoneel buiten het bron- en effectgebied te blijven. Toch kan het gebeuren dat tijdens een incident hulpverleners worden blootgesteld omdat ze op de verkeerde plek waren of door veranderende omstandigheden.

3. Slachtoffers met een huidtrauma

Het is mogelijk dat slachtoffers met een huidtrauma versnelde systemische opname hebben bij blootstelling via de huid. Vooral wanneer contaminatie van de huid heeft plaatsgevonden moet extra aandacht worden besteed aan de decontaminatie.

4. Kinderen

De opname van stoffen door kinderen is meestal hoger dan bij volwassenen. Daarnaast verschilt hun toxicokinetiek en -dynamiek van schadelijke stoffen van die van volwassenen (Wolterink et al., 2002). Het grote verschil tussen kinderen en volwassenen zit voornamelijk in de relatief hogere vocht-, lucht- en voedselopname door hun verschil in biometrie (lichaamsmaten) met volwassenen. Bovendien hebben kinderen een relatief hoog ademminuutvolume (waardoor er een verhoogde opname via de ademhalingswegen kan optreden) en een hoge lichaamsoppervlak/lichaamsgewicht ratio (mogelijk resulterend in een verhoogde dermale opname). Met het eerstgenoemde aspect wordt overigens al rekening gehouden bij de ontwikkeling van de Interventiewaarden gevaarlijke stoffen. Een gedragsaspect dat bij kinderen ook kan leiden tot een hogere opname is buitenspelen.

Pasgeborenen kunnen via de lactatie worden blootgesteld, als de moeder schadelijke stoffen heeft opgenomen.

5. Personen met hoge lichamelijke inspanning tijdens het incident

Verschillende groepen, zoals sporters en hulpverleners, kunnen door een hoge lichamelijke inspanning tijdens het incident een hogere ademhalingsfrequentie hebben. Beiden kunnen bijdragen aan een hoger ademminuutvolume, waardoor een grotere hoeveelheid schadelijke stoffen kan worden ingeademd en opgenomen.

3.3.2 Verhoogde gevoeligheid

Bij het afleiden van de Interventiewaarden gevaarlijke stoffen wordt, door toepassing van een onzekerheidsfactor, rekening gehouden met een mogelijk verhoogde gevoeligheid ten gevolge van bijvoorbeeld leeftijd, geslacht en pre-existente ziekten.

Zwangeren worden, strikt genomen, bij de afleiding van interventiewaarden niet beschouwd als gevoelige groep. De zwangere vrouw zelf is zelden gevoeliger. Effecten op het ongeboren nageslacht, zoals teratogeniteit en embryonale sterfte, worden als een apart effect (eindpunt) gezien voor de AGW en als zodanig beoordeeld, dus niet via een extra factor.

Bij chemische incidenten kan gedacht worden aan de volgende groepen met een verhoogde gevoeligheid:

1. Chronisch zieken

Voor personen met luchtwegaandoeningen kan inhalatoire blootstelling eerder leiden tot klachten. Deze kunnen worden veroorzaakt door een allergische of niet-allergische luchtwegreactie. Dit kan dan weer leiden tot acute verergering van luchtwegklachten (zoals het optreden van

benauwdheid bij astmapatiënten na het inademen van zwavelzuurdampen) maar ook een uitgestelde aantasting van de longfunctie (zoals bij een IgE gemedieerde reactie op allergenen). Een van de belangrijkste gezondheidsproblemen die direct aanleiding kunnen geven tot een verminderde belastbaarheid zijn klachten van het hartvaatstelsel. Blootstelling aan bijvoorbeeld koolmonoxide geeft dan bij lage concentraties al klachten als pijn op de borst. Blootstelling aan hoge concentraties fijn stof kunnen ook aanleiding geven tot hartritmestoornissen. Tevens kan bij medicijngebruik interactie van het geneesmiddel met de opgenomen stof optreden door veranderde kinetiek vanwege bijvoorbeeld verandering in enzymactiviteit in de lever of binding serumeiwitten. Bij personen met lever- of nieraandoeningen kan de ontgiftingscapaciteit verminderd zijn, zodat de stof na opname langduriger en in hogere concentraties in het lichaam aanwezig kan zijn. Dit is wezen een bijzondere vorm van verhoogde blootstelling.

2. Ouderen

Ouderen kunnen behoren tot bovengenoemde groep van chronisch zieken, maar ouderen kunnen ook verminderd belastbaar zijn door veranderingen in de lichaamssamenstelling, homeostase, weefsels en organen. Dit heeft invloed op de toxicokinetiek en -dynamiek. Homeostase is het vermogen om bij een verstoring de normale toestand te herstellen. Dit proces verloopt vaak trager bij ouderen. Door het verouderingsproces kan de functie van verschillende weefsels en organen verminderen. Dit veroorzaakt verhoogde kwetsbaarheid van het lichaam door vermindering van het adapterend vermogen.

3. Kinderen

Het pasgeboren kind kan via de moedermelk chemische stoffen opnemen waaraan de moeder tijdens de zwangerschap is blootgesteld. De intrinsieke verhoogde gevoeligheid van kinderen kan samenhangen met biometrie of fysiologie: bij kinderen kan de ontwikkeling van het immuunsysteem en de stofwisseling aanleiding geven tot verminderde belastbaarheid. Door de verschillen tussen kinderen en volwassenen kan de kinetiek van een stof in het lichaam beïnvloed worden, waardoor het kind meer of minder gevoelig is voor de toxische effecten van de stof (Crom, 1994). Kinderen kunnen ook gevoeliger zijn omdat veel organen (vooral hersenen) nog in ontwikkeling zijn. Vooral bij pasgeborenen kan dit meespelen. Een ander voorbeeld is foetaal Hb dat veel gevoeliger is voor de vorming van methemoglobine.

4. Personen die gesensibiliseerd zijn

Sensibilisatie (overgevoeligheid) kan optreden na een (meestal) hoge blootstelling of na herhaalde blootstelling. De blootstelling aan sensibiliserende stoffen kan plaatsvinden via de inademing (bijvoorbeeld bij isocyanaten), via de slokdarm (bij voedsel) en door huidcontact (zoals bij nikkelverbindingen en chromaten). Of een persoon voor een bepaalde stof gesensibiliseerd raakt is afhankelijk van de eigenschappen van de stof, de mate en duur van de blootstelling en de conditie van de blootgestelde. Indien een persoon voor een bepaalde stof gesensibiliseerd is geraakt zal bij een volgende blootstelling en in veel gevallen al bij een veel lagere concentratie, een reactie volgen die heftiger is dan bij personen die niet zijn gesensibiliseerd. Indien geen maatregelen genomen worden kunnen de

klachten steeds verder toenemen en leiden tot ernstige reacties zoals shock of longoedeem.
Interventiewaarden bieden niet per definitie bescherming voor overgevoelige personen.

4 Beslispunten bij biomonitoring

Het opstarten en uitvoeren van het proces om biologische monsters/materialen te verzamelen ten behoeve van biologische monitoring kost tijd en doet een groot beroep op de beschikbare menskracht alsmede op de privacy en lichamelijke integriteit van de blootgestelde individuen. In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de gegevens die nodig zijn om te bepalen of biomonitoring zinvol en haalbaar is.

4.1 Bepaling doel gezondheidsonderzoek

Bij de afweging over de meerwaarde van de toepassing van biomonitoring na een chemisch incident is het van groot belang om vooraf het doel van het onderzoek te bepalen. Bij gezondheidsonderzoek kunnen vier doelen worden onderscheiden: het individuele zorgdoel, het volksgezondheidsdoel, het wetenschappelijke doel en het maatschappelijk-politieke doel (Franssen et al., 2006). Een uitgebreide omschrijving van alle zorgdoelen is opgenomen in Bijlage 1. Omdat biomonitoring tijdens de acute fase van een kleinschalig chemisch incident gericht is op het individuele zorgdoel (zie paragraaf 1.3), wordt dit onderwerp hier uitgebreid besproken.

De richtlijn is ook toepasbaar bij de beslissing over nut en noodzaak van biomonitoring bij of in combinatie met andere doelen. In dat geval moet rekening gehouden worden met enkele voorwaarden waaraan, bij dat type onderzoek, moet worden voldaan zoals een goedkeuring van de medisch-ethische toetscommissie.

In de Handreiking gezondheidsonderzoek bij rampen (Franssen et al., 2006) wordt onder individueel zorgdoel verstaan 'de verbetering van de individuele gezondheid met als doel de zorg en behandeling van individuele getroffen en te optimaliseren. Hierbij gaat het om het vaststellen van mogelijke blootstelling in relatie tot gezondheidseffecten en de rapportage hierover, evenals vervolgacties op individueel niveau'.

Eigenschappen van onderzoek met een individueel zorgdoel:

- Vier vragen kunnen worden beantwoord:
 - Kan opname van de (potentieel) schadelijke ontsnapte stof in het lichaam worden aangetoond of uitgesloten?
 - Kan de (hoogte van de) blootstelling gerelateerd worden aan de eventueel gemelde gezondheidsklachten?
 - Is een specifieke behandeling mogelijk en noodzakelijk?
 - Zijn er nog gezondheidseffecten op lange termijn te verwachten?
- Omstandigheden die het belang van biomonitoring bij een individueel zorgdoel kunnen versterken.
 - Er zijn meerdere blootstellingsroutes mogelijk.
 - Er zijn meerdere bronnen die (kunnen) bijdragen aan de blootstelling.
- Zowel onderzoek als terugkoppeling van de resultaten vindt plaats op individueel niveau.
- Voor het uitvoeren van het individuele zorgdoel is geen toetsing van het onderzoek door een medisch-ethische commissie nodig. Het valt immers onder de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WBG0; zie paragraaf 7.2).

- Het onderzoek kan op elk moment plaatsvinden, zowel in de repressieve (acute) fase van een incident als na afschaling, dat wil zeggen tijdens de nazorg.
- Biomonitoring met een individueel zorgdoel is vooral nuttig of noodzakelijk onder voorwaarden, zoals mogelijke hoge blootstelling, meerdere bronnen en/of melding/vaststelling van gezondheidsklachten/effecten. Daarnaast moet worden voldaan aan de overige voorwaarden voor biomonitoring zoals die in hoofdstuk 4 en 6 van deze richtlijn worden besproken.
- De omvang van de te onderzoeken groep is veelal klein.
- Het onderzoek vindt plaats in een reguliere arts-patiënt relatie, eventueel geïnitieerd, geadviseerd en begeleid door de GAGS/MMK.

4.2 Bepaling type biomarker

Voor biomonitoring zijn verschillende typen biomarkers beschikbaar. Naast biomarkers voor blootstelling zijn er ook biomarkers voor gevoeligheid en biomarkers voor effect (Zielhuis en Henderson, 1986). Zoals bij de probleemomschrijving is aangegeven (paragraaf 1.3), is de richtlijn primair gericht op het gebruik van biomarkers voor blootstelling. Voor deze biomarkers bestaat een eenduidige relatie met de uitwendige blootstelling, bijvoorbeeld omdat de uitgangsstof in het lichaam wordt gemeten. Als een metaboliet van de uitgangsstof voldoende specifiek is, kan deze eveneens gebruikt worden als maat voor blootstelling aan deze stof. De relaties tussen blootstelling aan de uitgangsstof en de metabolietconcentratie in het lichaam zijn veelal bekend en beschreven voor beroepsmatige blootstelling (Boogaard, 2009; Scheepers, 2009).

Biomarkers voor effect zijn meestal minder specifiek te koppelen aan de stof waaraan iemand is blootgesteld. In sommige gevallen zijn biomarkers van effect echter ook te gebruiken om informatie te verkrijgen over de blootstelling. Een voorbeeld hiervan is carboxyhemoglobine (COHb). COHb kan ontstaan door blootstelling aan koolmonoxide, maar ook door blootstelling aan dichloormethaan omdat bij het metabolisme van deze stof in de lever koolmonoxide als stofwisselingsproduct ontstaat.

Veel biomarkers van effect zijn echter minder specifiek. Toch kunnen ook deze biomarkers een belangrijke rol spelen bij chemische incidenten. Zo zijn er veel voor de mens zeer toxische stoffen die binden aan het enzym acetylcholinesterase, wat tot een ernstige intoxicatie kan leiden. De belangrijkste stoffen die deze effecten veroorzaken zijn organofosforverbindingen (zenuwgassen en insecticiden) en carbamaten (insecticiden). Het meten van de remming van het enzym acetylcholinesterase in plasma en bloedcellen kan informatie geven over de aard en ernst van de intoxicatie. Door bepaling van het bindingsproduct is soms ook de identiteit te achterhalen van de veroorzakende stof (Polhuijs et al., 1997; Fidder et al., 2002).

Veel andere biomarkers voor effect zoals 8-hydroxyguanosine (biomarker voor oxidatieve DNA-schade) geven veel minder tot geen informatie over de oorzakelijke factor maar kunnen daarentegen wel een indruk geven van opgelopen gezondheidsschade (Poulsen en Loft, 1995; Loft et al., 1993).

In deze richtlijn is biomonitoring gericht op individuele zorg met als mogelijk doel behandeling van de betrokkene. Dat wil zeggen dat onderzoek naar bijvoorbeeld DNA-adducten alleen zinvol is als het een indicator is voor blootstelling en indien het een meerwaarde heeft ten opzichte van andere

methoden van biomonitoring. DNA-adducten zijn vaak niet specifiek voor de aard van de blootstelling, maar kunnen, als de aard van de blootstelling bekend is, wel informatie geven over de hoogte van de blootstelling. Het voordeel van adducten is dat ze nog relatief lang (weken tot maanden) na blootstelling meetbaar kunnen zijn omdat ze een lange halfwaardetijd hebben. Wanneer echter onderzoek naar DNA-adducten plaatsvindt terwijl geen acute maar chronische effecten te verwachten zijn, dan valt dit onder de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO).

Er komt steeds meer aandacht voor biomarkers voor effect en de verwachting is dat er meer biomarkers van effect beschikbaar zullen komen en bruikbaar zullen zijn in het kader van deze richtlijn (zie <http://www.arbokennisnet.nl/Kennisdossiers.html>).

4.3 Gegevens over blootstelling, opnameroutes, opname en gezondheidsklachten

Om bij een incident het gezondheidsrisico in te schatten heeft de GAGS informatie nodig over blootstelling, opnameroutes, opname en gemelde gezondheidsklachten.

In paragraaf 2.2 en 2.3 is hierop ingegaan en zijn de overwegingen genoemd. Daarbij kan het van belang zijn om de informatie uit de verschillende bronnen met elkaar te combineren. Zo kan de informatie over bepaalde klachten gecombineerd worden met de situatie waarin de klachten zijn ontstaan. Bij een brand in een brandstofopslag kan koolmonoxide, benzeen, tolueen en xyleen vrijkomen. Wanneer deze informatie past bij de gemelde gezondheidsklachten is het soms mogelijk een biomarker te gebruiken om na te gaan of de waargenomen klachten ook door de verdachte stoffen kunnen worden verklaard. Bevestiging van de oorzaak van de klachten kan een rol spelen bij de behandeling.

In Tabel 4.1 zijn meer voorbeelden opgenomen van situaties waarin een vermoeden bestaat over de aard van de vrijgekomen schadelijke stof. Meer voorbeelden zijn te vinden in het RIVM-rapport 'Emissies van schadelijke stoffen bij branden' (Mennen en Van Belle, 2007).

Tabel 4.1 Voorbeelden van situaties waarin een vermoeden bestaat over de aard van de vrijgekomen schadelijke stoffen

Bron	Incident	Veronderstelling	Biomarkers
Metaalbedrijf	Uitslaande brand	Metalen in metallische en/of oxidatietoestand	Cadmium, chroom, kwik, lood in urine
Houtopslag, bandenopslag	Brand waarbij donker (zwart) gekleurde rook vrijkomt	Onvolledig verbrande koolwaterstoffen zoals PAK	1-hydroxypyreen in urine
Chloorhoudende koolwaterstoffen zoals polyvinylchloride (PVC)	Brand waarbij donker (zwart) gekleurde rook vrijkomt	Verbrandingsproducten van chloorkoolwaterstoffen zoals dioxines	2,3,7,8-tetra-chloordibenzodioxine in serum of in moedermelk
Benzine of andere lichte aardoliefractie zoals terpentijn	Lekkage van opslag waarbij inademing van damp of huidcontact met vloeistof optreedt	Opname van alifatische en aromatische koolwaterstoffen	Benzeen, tolueen en xyleen in ademlucht of S-fenylmercaptuur-zuur en o-cresol in urine
Productie of opslag	Brand waarbij PUR-	Thermische	Hemoglobine- en

van kunststof schuim (PUR) zoals in solatiemateriaal, auto's, caravans en schepen	schuim is betrokken	degradatieproducten van polyurethaan	albumine-adducten van isocyanaten in bloed
---	---------------------	--------------------------------------	--

4.4 Stofspecifieke gegevens

Het opstarten en uitvoeren van het proces om biologische monsters/materialen te verzamelen ten behoeve van biologische monitoring moeten veelal onder grote tijdsdruk worden genomen. Het is dan ook belangrijk al tijdens het besluitvormingsproces inzicht te hebben welke biomarker toepasbaar is, of op het tijdstip van monsternamen de te meten biomarker in detecteerbare concentraties aanwezig zal zijn en of de te verwachten concentraties gerelateerd kunnen worden aan mogelijke, nadelige gezondheidseffecten. Hiervoor zijn de volgende gegevens nodig:

- (a) Gegevens over welke biomarker toepasbaar is (zie paragraaf 4.4.1);
- (b) Gegevens over de mogelijkheid van systemische opname (zie paragraaf 4.4.2);
- (c) Toxicokinetische gegevens: de halfwaardetijd en de vorm van de eliminatiecurve van de te meten biomarker (zie paragraaf 4.4.3);
- (d) Gegevens over mogelijke gezondheidseffecten (zie paragraaf 3.1).

De benodigde informatie is versnipperd over veel verschillende bronnen. Om de beschikbaarheid te vergroten zijn in opdracht van het cGM (RIVM) voor vijftien stoffen stofprofielen opgesteld (Scheepers et al., 2011; zie Bijlage 3 en 4). De stofprofielen geven van elk van deze stoffen informatie over de identiteit, het voorkomen, de fysisch-chemische-, toxicokinetische-, en toxicodynamische eigenschappen. Overigens kan hiervoor ook het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum worden geraadpleegd.

Voor zes stoffen, te weten acrylamide, arseen, benzeen, cadmium, PAK en xyleen, zijn in het kader van een EU-project *Biomonitoring Application Data Sheets* (BADS) opgesteld (<http://www.biomonecs.de/forms.htm>; een voorbeeld van benzeen is opgenomen in Bijlage 5). De BADS bevatten stofspecifieke informatie, informatie over de blootstelling onder reguliere omstandigheden, instructies voor monsternamen en -opslag en analysemethode.

Voor andere stoffen is de benodigde informatie te vinden op Biotox, de internationale online databank met biomonitoringdata (<http://www.inrs.fr/biotox>). Er staat ook biomonitoring relevante informatie in de database 'Toxicological Profiles' van de Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR; <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp>).

4.4.1 Keuze biomarker

Als biomarker kan de oorspronkelijke stof waaraan men is blootgesteld, een bindingsproduct of een metaboliet, in aanmerking komen. De oorspronkelijke stof heeft de voorkeur als deze verantwoordelijk is voor het (belangrijkste) effect. Stoffen die schadelijk zijn door een reactie met eiwitten of DNA kunnen vaak als bindingsproduct aan bloedeiwitten (albumine of hemoglobine) worden bepaald. Metabolieten hebben de voorkeur als deze producten een grotere toxiciteit hebben dan de oorspronkelijke stof.

Wanneer een schadelijke stof is opgenomen zal het lichaam al of niet via metabolisme de stof zo snel mogelijk weer verwijderen. De biotransformatie bestaat uit twee fasen. In de eerste fase wordt de stof door enzymen in de meeste gevallen minder schadelijk gemaakt. Door deze wijziging kan in de

tweede fase met behulp van andere enzymen een lichaamseigen stof (bijvoorbeeld glucuronzuur, glutathion of sulfaat) aan het molecuul worden gekoppeld. Dit product heet een conjugaat en is zo goed in water oplosbaar dat het via de urine kan worden uitgescheiden.

4.4.2 *Mogelijkheid van systemische opname*

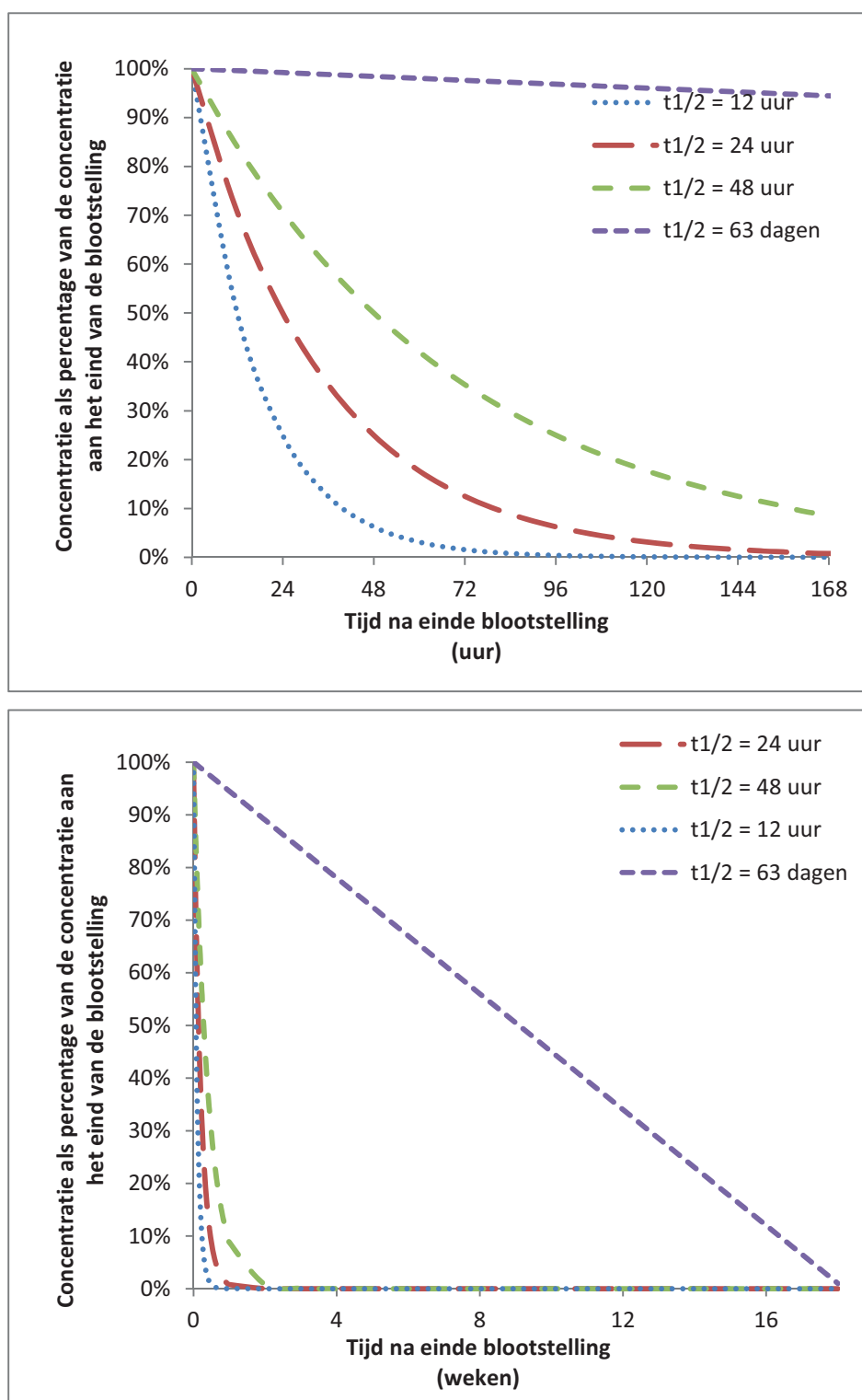
Alleen stoffen die in het lichaam opgenomen kunnen worden komen in aanmerking voor biomonitoring. Daarbij zijn de chemische vorm en de aggregatietoestand van een stof erg belangrijk.

Een voorbeeld hiervan is metallisch kwik. Dit wordt via de luchtwegen goed, maar via het maag-darmkanaal niet of weinig opgenomen. De organische vorm (methyalkwik) daarentegen wordt via het maag-darmkanaal, bijvoorbeeld door het eten van vis, juist goed opgenomen en kan in het vetweefsel accumuleren. Omdat tijdens de meeste incidenten stoffen zich via de lucht verspreiden en dus via de ademhaling worden opgenomen, zal tijdens een incident met kwik alleen metallisch kwik uit kwikdampen een probleem opleveren.

4.4.3 *Toxicokinetische gegevens*

De mogelijkheid om een stof na beëindiging van de blootstelling in het lichaam te bepalen, is afhankelijk van de persistentie van de biomarker in het biologische weefsel. Het eliminatiepatroon is afhankelijk van het type biomarker. De eliminatie van de uitgangsstof of een metaboliet uit de bloedcirculatie volgt meestal een 1^e orde patroon (een logaritmisch patroon bestaande uit een initiële snelle afname, gevolgd door een langzaam verlopende 'staartvormige' afname zoals getoond in Figuur 4.1). Een soortgelijk patroon wordt ook verwacht in urine, maar dit patroon wordt beïnvloed door tubulaire terugresorptie in de nieren. Voor biomarkers die in lichaamscellen ontstaan zoals hemoglobine-adducten is de eliminatie veel langzamer en volgt meestal een recht evenredige (lineaire) afname die afhankelijk is van de levensduur van de celpopulatie. Dit patroon wordt een 0^e orde eliminatie genoemd (zie Figuur 4.1).

Vrije metabolieten volgen een log-normale afname (1^e orde kinetiek), terwijl de eliminatie van een hemoglobine-adduct een lineair patroon volgt (0^e orde kinetiek). In beide figuren zijn dezelfde gegevens getoond: in de bovenste figuur over een periode van één week (eenheid op de x-as: uren) en in de onderste figuur over een periode van vier maanden (eenheid op de x-as: weken).



Figuur 4.1 Eliminatie van een vrije metaboliet (bij een halfwaardetijd $t_{1/2}$ van 12, 24 en 48 uur) en van een hemoglobine-adduct ($t_{1/2}$ van 63 dagen) (Bron: P.T.J. Scheepers)

Voor stoffen met een 1^e orde kinetiek wordt onderstaande vergelijking gebruikt om op basis van de halfwaardetijd te bepalen hoe lang na de blootstelling nog een detecteerbare concentratie van de biomarker te verwachten is en dus of bemonstering nog zinvol is (Scheepers et al., 2011):

$$t_s = \frac{t_{1/2}}{0.30} \cdot \log \left(\frac{C_e}{P_{95}} \right) \quad (1)$$

Met:

- t_s = de maximale beschikbare tijd na het einde van de blootstelling tot het moment dat de biologische materialen worden verzameld;
- $t_{1/2}$ = de halfwaardetijd van eliminatie van de biomarker;
- C_e = de concentratie van de biomarker aan het eind van de blootstelling;
- P_{95} = de 95-percentielwaarde (= achtergrondwaarde van de biomarker in de algemene bevolking).

NB: Als er geen achtergrondwaarde bekend is, kan hier de bepalinglimiet (Limit of Quantification – LOQ) worden ingevuld.

Voor stoffen met een 0^e orde kinetiek wordt in die situaties waarin de concentratie van de biomarker aan het eind van het incident veel groter is dan de bepalingsgrens (dit is bij chemische incidenten bijna altijd het geval) onderstaande vergelijking gebruikt voor de berekening van t_s :

$$t_s \cong 2 \cdot t_{1/2} \quad (2)$$

Voor biomarkers die worden bepaald in rode bloedcellen (zoals hemoglobine-adducten) betekent dit dat de beschikbare termijn voor biomonitoring ongeveer 126 dagen bedraagt want de resterende levensduur van humane erythrocyten, op een willekeurig tijdstip, is gemiddeld 63 dagen. Bij een Limit of Quantification (LOQ, analytische kwantificeringslimiet) of een P_{95} groter dan 1% van de concentratie aan het eind van de blootstelling C_e , is een correctie nodig waardoor de beschikbare periode voor het verzamelen van bloedmonsters korter zal worden. Hiertoe wordt voor C_{t_s} de LOQ of P_{95} gesubstitueerd in onderstaande vergelijking:

$$t_s = 2 \cdot t_{1/2} \cdot \frac{C_e - C_{t_s}}{C_p} \quad (3)$$

Waarin:

C_{t_s} = de concentratie van de biomarker op tijdstip t_s (zie 1).

Als $C_e \gg$ LOQ of P_{95} dan kan formule (3) herschreven worden als $t_s \approx 2t_{1/2}$. Indien sprake is van een substantiële achtergrondblootstelling van de biomarker, kan op dezelfde wijze als hierboven beschreven, in plaats van de LOQ in vergelijking 3 ook de P_{95} van de achtergrondwaarde van de biomarker in de bevolking worden gebruikt. Een voorbeeld hiervan is de achtergrondblootstelling van diverse stoffen als gevolg van roken.

Tabel 4.2 Een ruwe indicatie van het tijdstip van bemonstering in relatie tot de halfwaardetijd.

Patroon	Halfwaardetijd ^a	Voorbeeld van een strategie voor het verzamelen van monsters
1 ^e orde	12 uur	Bij voorkeur twee metingen binnen de eerste 24 uur na het incident én twee metingen aan het eind van de eliminatieperiode ^b
	24 uur	Bij voorkeur twee metingen binnen de eerste 48 uur na het incident én twee metingen aan het eind van de eliminatieperiode ^b
	48 uur	Bij voorkeur twee metingen binnen de eerste 96 uur na het incident én twee metingen aan het eind van de eliminatieperiode ^b
0 ^e orde	63 dagen ^c	Bij voorkeur twee metingen in de 1 ^e en/of 2 ^e week na het incident én twee metingen in de 15 ^e en/of 16 ^e week na het incident ^d

NB: Met deze strategie kan iedere individuele blootgestelde als zijn eigen referentie dienen.

^a Schatting van de halfwaardetijd uit dierproeven.

^b Met dien verstande dat de laatste monsters worden verzameld ruimschoots vóór $t = t_s$ (zie vergelijking 1).

^c Hb-adducten.

^d Met dien verstande dat de laatste monsters worden verzameld ruimschoots vóór $t = t_s$ (zie vergelijking 3).

4.5 Bepaling monstername- en analysemethode

Voordat tot biomonitoring wordt besloten, is het nodig om na te gaan in welk medium de biomarker moet worden gemeten. Daarnaast moet worden bepaald welk laboratorium de analyses kan uitvoeren en daarmee te overleggen of er een (gevalideerde) analysemethode beschikbaar is die voldoende gevoelig en nauwkeurig is. Met het laboratorium wordt ook overlegd op welke wijze het beste de monstername kan worden uitgevoerd (zie paragraaf 6.1 over uitvoering van biomonitoring).

4.5.1 Type lichaamsmateriaal: bloed, urine, ademlucht

De keuze voor een biomarker bepaalt meestal ook de keuze voor het biologische materiaal waarin de biomarker wordt geanalyseerd. Het is van belang om te weten in welk medium een stof het beste geanalyseerd kan worden. In het Chemiekaartenboek (TNO, 2010, en online beschikbaar via <http://idp.sdu.nl/idp>) is een biologisch-monitoringregister opgenomen waarin vermeld is in welk medium een bepaalde stof het best kan worden gemeten.

De concentratie in bloed is daarbij altijd het meest interessant omdat deze concentratie een afspiegeling is van de systemische beschikbaarheid van een stof. De concentraties in uitademingslucht is een indirecte meting van de bloedconcentratie in de kleine bloedsomloop en daarom vooral van belang voor stoffen die een effect hebben op het centraal zenuwstelsel. Het nadeel voor het bemonsteren van bloed is dat het meer belastend is voor de betrokkene. Zeker bij kinderen is het minder belastend om urine of ademlucht te verzamelen (Scheepers, 2009; Scheepers et al., 2010).

Stoffen die via urine worden uitgescheiden zijn vaak omgezet in een metaboliet. Het is dus van belang om goed te weten in welke vorm een stof zich in de verschillende bemonsteringsmedia bevindt.

4.5.2 *Analysemethode*

Bij het toepassen van biomonitoring moeten relatief (zeer) lage concentraties in biologische materialen worden gemeten. Doorgaans zijn daarvoor zeer gevoelige analysemethoden nodig en soms een monstervoorbewerking om de biomarker te isoleren uit een complexe matrix. Met andere woorden: de speld in de hooiberg kan gevonden worden als je weet wat je zoekt.

Het toepassen van biomonitoring is van de volgende factoren afhankelijk:

1. De beschikbaarheid van gevalideerde analysemethoden. Niet voor alle stoffen zijn analysemethoden beschikbaar. Meestal worden technieken als GC-MS en LC-MS gebruikt voor organische verbindingen en ICP-MS voor metalen (zie voor toelichting van deze methoden paragraaf 6.2). Per laboratorium kan verschillen welke analysemethoden voor bepaalde stoffen zijn gevalideerd.
2. De gevoeligheid en nauwkeurigheid van de analysemethode. Het is belangrijk om na te gaan of de methoden gevoelig en nauwkeurig genoeg zijn voor de concentraties die in het weefsel moeten worden gemeten. Voor een beperkt aantal stoffen is hierover informatie te vinden op de BADS in Bijlage 5. Voor stoffen waarvoor geen BADS beschikbaar is kan deze informatie worden verkregen bij het laboratorium dat de analyses uitvoert.

Aan de hand van deze factoren kan worden nagegaan of de biomarker detecteerbaar is op het moment dat de biologische materialen worden verzameld. Hiervoor kan een geschatte concentratie van de biomarker worden vergeleken met de detectiegrens (Limit of Detection, LOD) of de kwantificeringsgrens (Limit of Quantification, LOQ).

4.6 **Beschikbaarheid toets- en referentiewaarden**

4.6.1 *Gezondheidskundige toetswaarden voor uitwendige blootstelling*

De risico's door blootstelling aan bepaalde stoffen kunnen worden bepaald voor blootstelling via de lucht en opname via de longen met behulp van de Interventiewaarden gevaarlijke stoffen (zie paragraaf 3.2.1) en blootstelling via vloeistoffen en opname via de huid met behulp van een zogenoemde H-indicatie voor de werkplek of een afgeleide dermale DNEL (Derived No Effect Level) (zie paragraaf 3.2.2).

Aanvullend kan informatie verkregen worden met behulp van de AEGL Technical Support Documents (zie paragraaf 7.3.1).

4.6.2 *Toets- en referentiewaarden voor biomarkers*

In de paragrafen 7.1 en 7.2 wordt hiervan een overzicht gegeven. Als toets- of referentiewaarden ontbreken, kan het nodig zijn om onderzoek aan een controlegroep te overwegen of de betrokkene zelf als 'interne' controle te gebruiken door één of meer herhaalde metingen uit te voeren.

4.7 **Belastbaarheid deelnemers**

Als het doel van de biomonitoringcampagne zich beperkt tot een kwalitatieve uitspraak (wel of geen verhoogde blootstelling) dan kan volstaan worden met het afnemen van biologische weefsels op slechts één geschikt moment na het incident. Als het van belang is een uitspraak te doen over hoogte van de blootstelling is aan te raden (tenminste bij een deel van de populatie) herhaalde monsternamen uit te voeren, zeker als de halfwaardetijd bij de mens niet precies bekend is. Het herhaald verzamelen van ademlucht en urine wordt meestal als weinig belastend ervaren. Het verzamelen van ademlucht kan ook bij kinderen worden toegepast (Scheepers, 2010). Het herhaald verzamelen van bloed is wel

belastend en in de praktijk meestal alleen haalbaar als de personen in het ziekenhuis behandeld worden. Bij verblijf in het ziekenhuis kan veneus bloed via een katheter worden afgenomen en hoeft de ader niet steeds opnieuw te worden aangeprikt.

4.8 Technische en organisatorische randvoorwaarden

Technische overwegingen die een rol kunnen spelen zijn het risico op contaminatie van de materialen, de houdbaarheid van de monsters en de stabiliteit van de biomarker.

Organisatorische overwegingen zijn de locatie waar de biologische materialen worden verzameld, het benodigde volume en randvoorwaarden (zoals koeling) voor opslag van de monsters, materialen voor de monsternamen, transport en opslag en de kosten van analyses, en dergelijke.

5 Besluitvorming tot biomonitoring

In dit hoofdstuk wordt de besluitvorming tot biomonitoring besproken. De benodigde gegevens en de hieraan ten grondslag liggende overwegingen, staan in de hoofdstukken 1 (doelstelling en vragen) en hoofdstuk 4 (beslispunten bij biomonitoring) en worden in dit hoofdstuk deels opnieuw weergegeven om hun plaats in de besluitvorming aan te geven.

In paragraaf 5.1 wordt een samenvattend overzicht gegeven van de doelstellingen van biomonitoring en de vragen en situaties waarbij biomonitoring een rol kan spelen.

In paragraaf 5.2 wordt de (basis)informatie die nodig is bij besluitvorming tot biomonitoring nogmaals op een rij gezet. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen algemene randvoorwaarden en specifieke gegevens die noodzakelijk zijn voor de besluitvorming rondom biomonitoring.

In paragraaf 5.3 wordt een overzicht gegeven van de vraagstellingen en de overwegingen die bepalend zijn voor de uitvoering van biomonitoring.

Vervolgens wordt in paragraaf 5.4 een stappenplan besproken die uitgaat van (een vermoeden op) hoge blootstelling en de vraag of er systemische, nadelige gezondheidseffecten mogelijk zijn en behandeling noodzakelijk is.

In paragraaf 5.5 wordt nader ingegaan op biomonitoring bij acute gezondheidsklachten met onbekende oorzaak.

Tot slot wordt in paragraaf 5.6 ingegaan op het gebruik van uitkomsten van biologische monitoring bij de behandeling van slachtoffers van een intoxicatie.

5.1 Doelstellingen, vragen en situaties ten behoeve van besluitvorming tot biomonitoring

De doelstelling bij biomonitoring met individueel zorgdoel is tweeledig (zie paragraaf 1.3).

- Biomonitoring met individueel zorgdoel gericht op behandeling. Met de via biomonitoring verkregen blootstellingsgegevens kan de keuze van medische behandeling worden ondersteund.
- Biomonitoring met individueel zorgdoel gericht op beantwoording van regulier medisch milieukundige vragen. Met de via biomonitoring verkregen blootstellingsgegevens kunnen zowel vragen worden beantwoord over de hoogte van de blootstelling en wat dit betekent voor de gezondheid van betrokkene, als vragen over de relatie van gemelde gezondheidsklachten met het incident. Hiermee kan bijvoorbeeld ook blootstelling worden uitgesloten of kan de blootstelling in complexe situaties (bijvoorbeeld bij blootstelling via meerdere opnameroutes) worden bepaald.

Vragen waarbij de bepaling van biomarkers van blootstelling een antwoord kunnen geven:

- Kan er sprake zijn geweest van uitwendige blootstelling?
- Indien er sprake is geweest van uitwendige blootstelling:
 - Heeft er vanuit een gezondheidskundig oogpunt significante opname van de stof(fen) plaatsgevonden?
 - Is behandeling noodzakelijk?

- Kunnen hiermee de gemelde gezondheidsklachten worden verklaard?
- Zijn er later nog (andere) gezondheidsklachten te verwachten?

Situaties waarbij biomonitoring kan worden overwogen:

- Een hoge blootstelling is geschat op basis van metingen of te verwachten gezien de aard en omvang van het incident. In dit geval dient biomonitoring antwoord te geven op de vraag of er daadwerkelijk sprake is van een systemische opname van de stof en of behandeling noodzakelijk is.
- Er worden gezondheidsklachten gemeld, met de vraag of die een relatie hebben met het incident.
- De blootstelling is naar verwachting nihil of laag en er zijn geen gezondheidsklachten gemeld, maar er zijn wel vragen over de mate van blootstelling en het eventuele effect op de gezondheid.
- Mogelijke, significante opname via huid (al dan niet in combinatie met opname via inademing).
- Geen incident bekend maar er zijn wel gezondheidsklachten waargenomen (silent release).

Bij chemische incidenten, waarbij biomonitoring wordt toegepast, komen biomarkers van blootstelling het meest in aanmerking om de blootstelling ten gevolge van het incident in kaart te brengen (zie paragraaf 4.2). Deze biomonitoringsgegevens kunnen de verkregen gegevens over concentraties in de omgeving aanvullen of zelfs vervangen. Het resultaat van de bepaling van de blootstellingsbiomarker kan in twee stappen worden teruggerekend naar de blootstelling in de leefomgeving. In de eerste stap wordt de concentratie van de biomarker aan het eind van de blootstelling berekend met behulp van de formule:

$$C_e = 2^{(t_s / t_{1/2})} \times C_{t_s}$$

waarin:

C_e = de concentratie van de biomarker aan het eind van de blootstelling;

C_{t_s} = de concentratie van de biomarker op tijdstip t_s ;

t_s = de tijdsduur tussen het einde van de blootstelling en tijdstip van monstername;

$t_{1/2}$ = de halfwaardetijd van eliminatie van de biomarker.

In de tweede stap kan met een stofspecifieke formule, die de relatie weergeeft tussen de concentratie van de biomarker en de oorspronkelijke luchtconcentratie (of met behulp van PBPK-modellering, zie paragraaf 7.3), de externe blootstellingsconcentratie worden geschat. Deze externe blootstellingsgegevens kunnen worden getoetst aan gezondheidskundige toetswaarden, zodat antwoord kan worden gegeven op vragen over een mogelijke relatie met gezondheidsklachten en noodzaak van behandeling.

5.2 Benodigde (basis)informatie bij besluitvorming tot biomonitoring

In hoofdstuk 4 is uitgebreid ingegaan op de basisinformatie die nodig is bij de besluitvorming tot biomonitoring. Naast de algemene randvoorwaarden zoals de bepaling van het doel van het gezondheidsonderzoek (zie paragraaf 4.1), de beoordeling van de belastbaarheid van de deelnemers (zie paragraaf 4.7) en technische en organisatorische aspecten (zie paragraaf 4.8) betreft het specifieke gegevens die noodzakelijk zijn voor de besluitvorming rondom

biomonitoring. Omdat ze een bepalende rol spelen bij de besluitvorming tot biomonitoring worden ze hier nog een keer op een rij gezet.

- Incidentgerelateerde gegevens (zie paragraaf 4.3):
 - type incident (brand, ontsnapping gaswolk, lekkende tankwagen);
 - blootstellingsroute;
 - blootstelling;
 - gemelde gezondheidsklachten.
- Stofgerelateerde toxicologisch gegevens (zie paragraaf 4.4):
 - wat zijn de mogelijke lokale en systemische effecten en de daaraan gerelateerde klachten;
 - wat is de VRW en de AGW.
- Biomarker gerelateerde gegevens:
 - beschikbaarheid (zie paragraaf 4.2);
 - type biomarker (mogelijkheid van een kwalitatieve of kwantitatieve uitspraak zie paragraaf 4.2);
 - kinetiek (halfwaardetijd → geschikt monsternamemoment) (zie paragraaf 4.4);
 - beschikbaarheid analysemethode (zie paragraaf 4.5);
 - referentiegegevens (zie paragraaf 4.6).

5.3 Besluitvorming tot biomonitoring in relatie tot vraagstelling

De doelstellingen, vragen en situaties waarbij de vraag over de noodzaak van biomonitoring kan worden gesteld zijn divers en kunnen elkaar overlappen. In deze paragraaf wordt een overzicht gegeven van verschillende vraagstellingen en de overwegingen die bepalend zijn voor de uitvoering van biomonitoring.

1. Aanpakvraag of er wel of niet sprake is geweest van blootstelling.
 Bij deze vraag gaat het om een kwalitatieve uitspraak: ja of nee.
 Voor beantwoording van deze vraag is het niet nodig dat er een indruk bestaat over de hoogte van de blootstelling.
 Bij de uitwerking van deze vraag zijn de volgende overwegingen bepalend:
 - a. Is gezien het moment van monstername ten opzichte van het tijdstip van het incident op grond van de kinetiek (halfwaardetijd) de biomarker, naar alle waarschijnlijkheid, nog meetbaar?
 - b. Is er een biomarker beschikbaar waarmee een kwalitatieve uitspraak kan worden gedaan over de blootstelling?
 Indien er zowel een biomarker voor een kwalitatieve uitspraak als een biomarker voor een kwantitatieve uitspraak beschikbaar is, dan kan voor een kwalitatieve uitspraak de keuze worden gemaakt voor de biomarker met de eenvoudigste vorm van monstername (urinemonster of ademlucht in plaats van bloedmonster).
2. Aanpakvraag of er sprake is geweest van een, voor de gezondheid, relevante blootstelling.
 Bij deze aanpak gaat het om een kwantitatieve uitspraak, waardoor het mogelijk wordt om vragen over (toekomstige) gezondheidseffecten en de noodzaak van behandeling te bepalen en vragen over gezondheidsklachten te beantwoorden.

Voor het beantwoorden van beide vragen is het nodig dat er voor de betrokken stof een Interventiewaarde of daarmee vergelijkbare toetswaarde beschikbaar is. Indien zo'n toetswaarde niet beschikbaar is dan kan geen

uitspraak worden gedaan over het effect op de gezondheid. Biomonitoring kan in dit geval wel een uitspraak doen over blootstelling (bijvoorbeeld door vergelijking met een controlegroep of met referentiewaarden), maar er kan geen kwantitatieve uitspraak worden gedaan over de ernst van een te verwachten gezondheidseffect. Wel kan mogelijk, op basis van een vergelijking met het toxiciteitsprofiel van de stof, een kwalitatief oordeel worden gegeven of gezondheidsklachten door de blootstelling veroorzaakt kunnen zijn.

2a Aanpakvraag of behandeling noodzakelijk is of dat er nog gezondheidseffecten te verwachten zijn.

- Kan de betrokken stof een systemisch effect veroorzaken?
- Is het gezien de AGW en de kinetische gegevens (halfwaardetijd) nog haalbaar om op het moment van monsternamen een relevante concentratie te meten?
- Is er een biomarker beschikbaar waarmee een (semi)kwantitatieve uitspraak kan worden gedaan over de blootstelling? Met semikwantitatieve uitspraak wordt een uitslag bedoeld met een grote voorspellende waarde bijvoorbeeld dat er een hoge blootstelling heeft plaatsgevonden.

De behandeling van deze vraag sluit aan bij het stappenplan in paragraaf 5.4.

2b Aanpakvraag of gezondheidsklachten kunnen worden verklaard door de blootstelling.

- Komen de gemelde gezondheidsklachten overeen met wat bekend is over de stof? Dit kunnen zowel gezondheidsklachten ten gevolge van een lokaal effect zijn als gezondheidsklachten die veroorzaakt worden door een systemisch effect. Zowel de VRW als de AGW is dan als toetswaarde relevant.
- Wordt in de omgevingslucht de VRW of AGW overschreden?
- Is het gezien de hoogte van de VRW of AGW en de kinetische gegevens (halfwaardetijd) nog haalbaar om op het moment van monsternamen een relevante concentratie te meten?
- Is er een biomarker beschikbaar op grond waarvan een (semi)kwantitatieve uitspraak kan worden gedaan over de blootstelling? Met semikwantitatieve uitspraak wordt een uitslag bedoeld met een grote voorspellende waarde, bijvoorbeeld dat er een hoge blootstelling heeft plaatsgevonden.

5.4 Stappenplan (bij vermoeden van) hoge blootstelling

Het stappenplan (Figuur 5.1) gaat uit van de situatie van (vermoeden van) hoge blootstelling en de vraag of er systemische, nadelige gezondheidseffecten mogelijk zijn en behandeling noodzakelijk is. Dit is slechts één van de mogelijke vragen en situaties waarbij biomonitoring kan worden overwogen. Het is medisch gezien wel de belangrijkste en meest urgente overweging.

Het stappenplan wordt toegepast als de mogelijkheid niet kan worden uitgesloten dat de AGW (of daarmee vergelijkbare toetswaarde) is overschreden en men wil testen of dit bij individuele personen daadwerkelijk zo is. Het stappenplan kan worden gebruikt als er:

- a. een gerede verwachting is dat systemische effecten kunnen optreden, en
- b. men valsnegatieve² uitslagen zo veel mogelijk wil voorkomen.

Het stappenplan is dus bedoeld om *vooraf* vast te stellen of redelijkerwijs te verwachten is dat de concentratie van de biomarker(s) als gevolg van de blootstelling is verhoogd op het tijdstip van monsternamen. Hiermee wordt voorkomen dat biomonitoring wordt uitgevoerd terwijl men van tevoren al kan voorspellen dat, gegeven de geschatte externe blootstelling, op het tijdstip van monsternamen, een verhoging van de biomarkers niet meer *kan* worden gedetecteerd. Biomonitoring is ingrijpend, schept verwachtingen en kan, bij degenen die in eerste instantie geen vragen hebben, alsnog tot ongerustheid leiden.

Voor de verantwoording van a. wordt vergeleken met een Interventiewaarde. (Dit is stap 1 t/m 4 van het stappenplan).

Voor de verantwoording van b. is het nodig om het uiterste tijdstip van bemonstering (t_s) vast te stellen; dit gebeurt van stap 4 naar 5. De formule om t_s te berekenen staat in paragraaf 4.4.3.

In geval van significante huidblootstelling (wel of niet in combinatie met inademing) is biomonitoring altijd zinvol, zolang monsternamen binnen redelijke termijn na einde blootstelling kan worden gedaan. Hiervoor kan geen vuistregel worden opgesteld. De relatie huidblootstelling en biomarkerconcentratie is (zeker als er ook gelijktijdig inademing plaatsvindt) te complex voor het trekken van kwantitatieve conclusies. Er zal moeten worden volstaan met kwalitatieve conclusies.

Hieronder worden de stappen doorgenomen:

Stap 1. Bepaal of verwacht wordt dat de AGW³ redelijkerwijs overschreden zou kunnen zijn omdat in dat geval significante nadelige gevolgen voor de gezondheid kunnen optreden. Bij blootstellingsconcentraties beneden de AGW zijn geen blijvende en/of ernstige gezondheidsnadelige effecten te verwachten. Hierbij wordt opgemerkt dat de huidige Nederlandse interventiewaarden zijn afgeleid voor een blootstelling van één uur. De publicatie van VROM geeft een handreiking over de omrekening van deze één-uurswaarden naar een waarde die geldt voor een kortere of een langere blootstellingduur (VROM, 2007). (Zie ook paragraaf 3.2.1).

Indien ja, ga naar stap 2; indien nee, dan is biomonitoring niet zinvol.

Stap 2. Ga na of de AGW gebaseerd is op een lokaal effect, bijvoorbeeld irritatie van ogen of hogere luchtwegen. Meestal is het dan moeilijk een directe relatie te leggen met de inwendige blootstelling.

Indien de AGW gebaseerd is op een lokaal effect ga naar stap 3; indien dit niet zo is, ga naar stap 5.

Stap 3. Zijn er bij luchtconcentraties hoger dan de AGW naast lokale effecten ook systemische effecten te verwachten?⁴

Indien ja, ga naar stap 4; indien nee, dan is biomonitoring niet zinvol.

² Een valsnegatieve uitslag houdt in dat de biomarker niet wordt gemeten als gevolg van het feit dat de biomarker al volledig geëlimineerd is en niet omdat de persoon niet is blootgesteld. Zo'n uitslag zou ten onrechte geïnterpreteerd kunnen worden als negatief, dat wil zeggen de persoon is niet-blootgesteld.

³ In het stappenplan wordt uitgegaan van de AGW, welke voor ruim 300 stoffen is afgeleid. Indien geen AGW beschikbaar is kan gebruik worden gemaakt van een vergelijkbare toetswaarde (bijvoorbeeld AEGL-2 waarden).

⁴ De herziene stofdocumenten zullen in deze informatie voorzien.

Stap 4. Wordt de AGW minimaal met een factor twee tot drie overschreden?

Als vuistregel wordt gehanteerd dat indien de AGW op lokale effecten is gebaseerd, mogelijke, ernstige systemische effecten pas bij een minimaal twee- tot driemaal zo hoge concentratie zullen optreden.

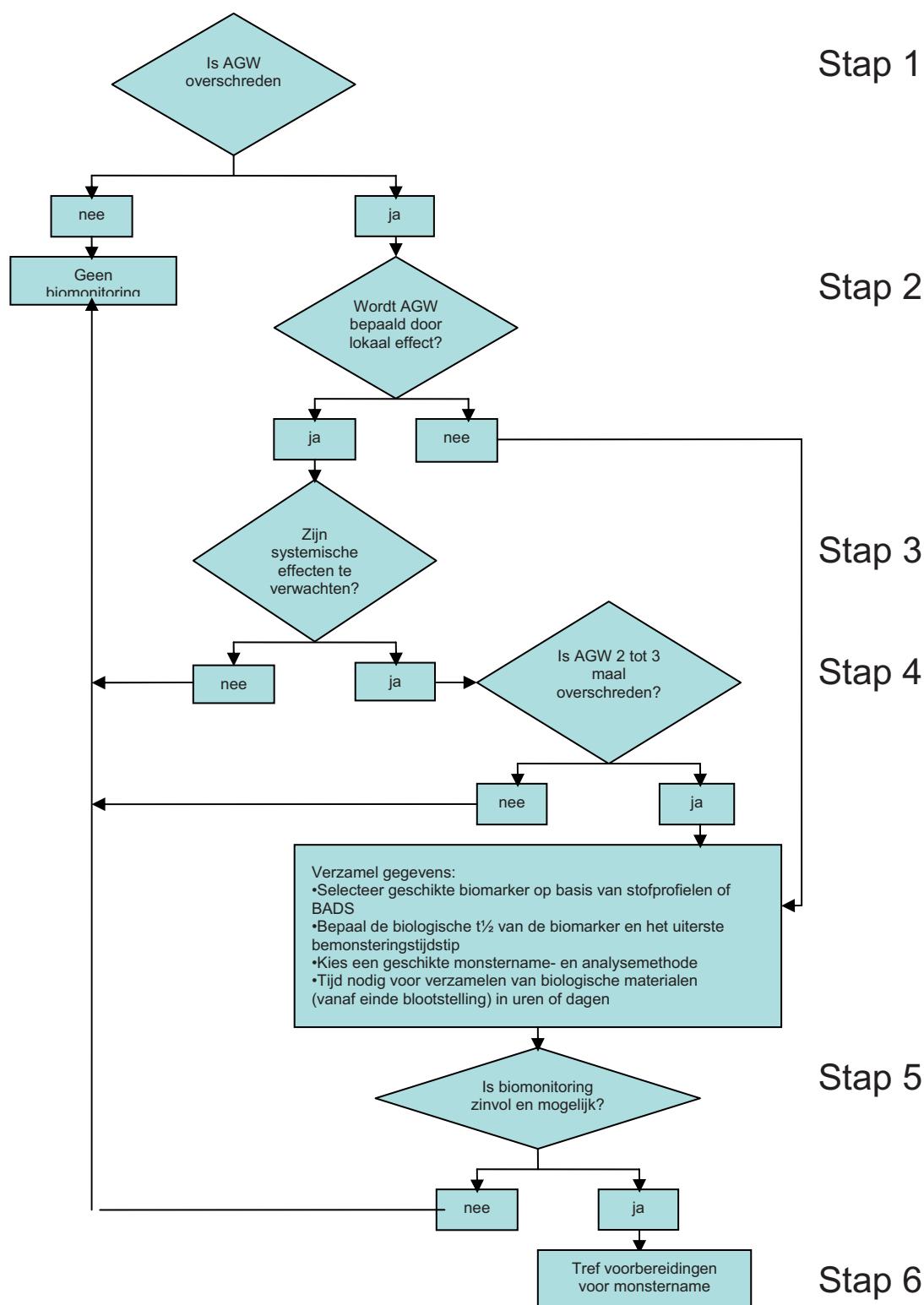
Indien ja, ga naar stap 5; indien nee, dan is biomonitoring niet zinvol.

Stap 5. Ga met behulp van één van de vijftien stofprofielen of één van de zes Biomonitoring Application Data Sheets (BADS) of een andere geschikte bron (zie paragraaf 4.6.1) na of biomonitoring mogelijk en zinvol is op basis van onderstaande gegevens. In deze stap wordt de meest geschikte biomarker geselecteerd.

1. Selecteer een geschikte biomarker op basis van gegevens uit het stofprofiel of BADS.
2. Bepaal de halfwaardetijd in het lichaam en bepaal hiermee het uiterste bemonsteringstijdstip na blootstelling (zie voor berekening paragraaf 4.4.2).
3. Kies een geschikte methode voor monsternamen (weefsel, benodigde materialen, opslag) en analysemethode (waar analyseren, gevalideerd, geschikte LOD en LOQ).
4. Bepaal de tijd die nodig is voor het verzamelen biologisch materiaal.
5. Welk lab heeft voldoende ervaring met deze analyse? Wat moet er met de ziekenhuizen worden afgestemd over de monsternamen, voorbehandeling, opslag en doorzending naar het laboratorium dat de analyse zal uitvoeren?

Stap 6. Tref voorbereidingen voor het verzamelen van de biologische materialen.

Indien uit het stappenplan blijkt dat uitvoering van biomonitoring zinvol is dan sluit dit aan bij de vraagstellingen 2a uit paragraaf 5.3.



Figuur 5.1 Stappenplan om te kunnen bepalen of biomonitoring nuttig zou kunnen zijn bij het vermoeden van een hoge blootstelling

Indien er geen systemische effecten te verwachten zijn, maar biomonitoring wel kan worden overwogen, dan kan de kans op valsnegatieve uitslagen als volgt worden bepaald. Met behulp van de formule in paragraaf 5.1 kan worden bepaald of kan worden verwacht dat de biomarker nog meetbaar is op het tijdstip van monsternamen. Voor Ct_s kan dan twee- a driemaal de LOQ worden genomen. Vervolgens kan C_e worden berekend en worden ingeschat hoe hoog de oorspronkelijke luchtconcentratie geweest moet zijn om nog een meetbare biomarker op tijdstip t_s te verwachten. Indien deze berekende luchtconcentratie erg hoog is (gegeven alle beschikbare informatie) en de werkelijke blootstelling met redelijke mate van zekerheid lager is ingeschat, is de kans op een valsnegatieve uitslag groot en kan worden geadviseerd dat biomonitoring niet zinvol meer is.

5.5 Biomonitoring bij acute gezondheidsklachten met onbekende oorzaak

In incidentele gevallen wordt een cluster van acute gezondheidsklachten gemeld, terwijl (nog) geen bron bekend is. Omdat de bron onbekend is, kan niet worden bepaald welke analyses uitgevoerd kunnen worden. Als de indruk aanwezig is dat het gaat om een reële blootstelling kan het zinvol zijn om ademlucht, urine of bloed ('spijts serum') af te nemen en die te bewaren. Als later toch een goede indicatie bestaat om welke stof het gaat, kunnen de beschikbare lichaamsmaterialen alsnog worden geanalyseerd. In veel gevallen zullen slachtoffers met serieuze klachten naar het ziekenhuis worden vervoerd waar al standaard bloed wordt afgenomen. In overleg met de behandelende arts kan bepaald worden of het zinvol is om spijts serum te bewaren. Omdat niet altijd bekend is om welke stof het gaat, kan het zijn dat initieel voor een verkeerde bemonsteringsmethode is gekozen en/of serum niet het medium is waarin de stof het beste is te meten. Van tevoren moet met de betrokkene worden besproken dat niet is uit te sluiten dat het onderzoek geen inzicht zal verschaffen in de blootstelling die mogelijk is opgetreden.

Om een mogelijke bron te traceren kan men in eerste instantie uitgaan van de aard en de ernst van het klachtenpatroon zoals dat door de slachtoffers zelf worden aangegeven (bijvoorbeeld misselijkheid of vermoeidheid) en effecten die door een arts van het Mobiel Medisch Team (MMT) of ambulanceverpleegkundige zijn vastgesteld (bijvoorbeeld wijde/nauwe pupillen, cyanose, enzovoort). Op basis van de klachten kan met behulp van het systeem van het NVIC gezocht worden naar mogelijke stoffen die de klachten kunnen hebben veroorzaakt. Het NVIC is hiervoor 24 uur per dag telefonisch bereikbaar. Men kan bij onbekende oorzaak ook uitgaan van de toxidromen die door Walter et al. (2008) zijn beschreven. In Tabel 4.4 staan enkele toxidromen met voorbeelden van mogelijke oorzaken. Aan de hand van beide methodes zijn stoffen of stofgroepen te definiëren waarnaar gezocht kan worden.

Tabel 5.1 Situaties waarbij het toxidroom aanwijzingen kan geven over een mogelijke oorzaak

Toxidroom	Incident (voorbeeld)	Veroorzakende stof	Biomarkers
Cholinesterase remming	Gezondheidsklachten na inhalatie, huidcontact of inslikken van een bestrijdingsmiddel	Carbamaten Organofosfaten	Acetylcholinesterase activiteit in rode bloedcellen
Cholinesterase remming	Vermoeden van inhalatie van een zenuwgas	Zenuwgassen (bijv. Sarin)	Butylcholinesterase in bloed
Zuurstof-verdringing	Aspecifieke systemische klachten na werkzaamheden in besloten ruimte	Opname van kooldioxide en koolwaterstoffen, zoals methaan (aardgas)	Carboxy-hemoglobine of methemoglobine
Methemoglobinemie door verstikkende stoffen	Ongeval in de textiel- of kleurstofindustrie	Opname van organische (nitro)amines of anorganische nitraat- of nitrietverbindingen	Methemoglobine
(gehalogeneerde) Koolwaterstof	Inhalatie van benzinedamp, VOS	Benzeen, (aromatische) koolwaterstoffen, chloorkoolwaterstoffen	Meting van oorspronkelijke stof of metaboliet in ademlucht of bloed

NB: Tabel 5.1 bevat voorbeelden en is niet volledig. Let op: de relatie tussen het klachtenpatroon en de oorzaak is niet specifiek: de klachten kunnen ook andere oorzaken hebben.

5.6 Gebruik van uitkomsten van biologische monitoring bij de behandeling van slachtoffers van een intoxicatie

In de individuele zorgverlening kunnen de uitkomsten van biologische monitoring een belangrijke rol spelen. Hieronder worden enkele situaties besproken waarbij de analyse van biomarkers een toegevoegde waarde kan hebben tijdens de eerste opvang en behandeling van het slachtoffer van een (vermoede) intoxicatie op de incidentlocatie of op de eerste hulp van een ziekenhuis.

Achtereenvolgens worden de volgende zaken besproken: bevestiging van de betrokkenheid van een specifieke stof, bepaling van de inwendige dosis, herkenning van een uitgesteld effect, herkenning van een cumulatief effect en interacties door gelijktijdige blootstelling aan verschillende stoffen.

5.6.1 Bevestiging van de betrokkenheid van een specifieke stof

De symptomen van intoxicatie bieden meestal weinig zekerheid over de identiteit van de stoffen waaraan een individu is blootgesteld. Zelfs niet als een product of verpakking beschikbaar is omdat via deze informatiedragers de samenstelling vaak niet met zekerheid kan worden achterhaald. Een goed voorbeeld is een intoxicatie met koolmonoxide. Bekend is dat de symptomen die gepaard gaan met een intoxicatie niet altijd in verband kunnen worden gebracht met koolmonoxide en soms worden verward met die van bijvoorbeeld een voedselvergiftiging. Dit kan gebeuren als niet alle gegevens over de symptomen

bekend zijn. Een verhoogde concentratie koolmonoxide in ademlucht op de incidentlocatie in combinatie met een goede interpretatie van de klachten kan een indicatie vormen voor vervolgonderzoek, waaronder bepaling van carboxyhemoglobine.

5.6.2 *Herkenning van een uitgesteld effect*

Kort na een dermale blootstelling kan de hoeveelheid van een toxische stof in de circulatie toenemen, omdat huidopname een proces is dat voor de meeste stoffen veel langzamer verloopt dan inhalatoire of orale opname. Dergelijke informatie kan bijvoorbeeld afgeleid worden uit een stijgende concentratie in de ademlucht. Deze informatie kan leiden tot andere keuzes voor wat betreft nazorg. Een slachtoffer dat vrij is van symptomen of slechts in zeer lichte mate symptomen heeft kan toch voor observatie worden doorgestuurd, als blijkt dat sprake is van een toename van de concentratie van een biomarker in de tijd.

5.6.3 *Herkenning van een cumulatief effect*

Naast stapeling van stoffen, treedt soms ook een stapeling van een effect op. Zo hebben verschillende stoffen invloed op de oxidatietoestand van ijzer in hemoglobine, die onder normale omstandigheden grotendeels tweewaardig is (Fe^{2+}). Onder invloed van een blootstelling kan deze toestand veranderen in driewaardig (Fe^{3+}). waardoor hemoglobine niet langer zuurstof kan transporteren (methemoglobinemie). Er zijn verschillende stoffen die dit effect kunnen hebben, zoals chloorbenzeen, amines, chromaten en nitriet. De blootstelling tijdens een incident kan in de tijd stapelen, maar ook komen bovenop een aangeboren vorm van methemoglobinemie, waarvan er verschillende erfelijk zijn. Een dergelijke stapeling van effect kan gevolgen hebben voor de gezondheid bij niveaus hoger dan 15% methemoglobine ten opzicht van de totale hoeveelheid beschikbare hemoglobine. Bij blootstelling aan stoffen die methemoglobinemie kunnen induceren is bepaling van dit percentage daarom te overwegen omdat het verloop van een incidentele blootstelling aan een methemoglobine vormende stof voor een slachtoffer niet altijd te voorspellen is.

5.6.4 *Interacties door gelijktijdige blootstelling aan verschillende stoffen*

Het metabolisme van een toxische stof kan soms toenemen of juist afnemen door gelijktijdige blootstelling aan andere stoffen, bijvoorbeeld door interactie op het niveau van de stofwisseling. Bekend is bijvoorbeeld dat een dosis van 1500 mg aspirine de ontgiftiging van xyleen in het lichaam met 50% remt (Campbell et al., 1988). Als het niveau van blootstelling leidt tot onverwacht(e) (of ernstige) klachten kan de analyse van biomarkers het vermoeden van een interactie bevestigen, zodat interventies kunnen worden gepleegd zoals het tijdelijk stoppen van medicatie. Voor xyleen (en veel andere stoffen waarvan de uitgangsstof verantwoordelijk is voor het effect op de gezondheid) kan daarom het beste gekozen worden voor bepaling van de uitgangsstof in ademlucht, bloed of urine (in plaats van een ontgiftingsproduct). Dergelijke effecten van een vertraagde of versnelde afbraak van gifstoffen kan ook optreden bij de bepaling van de blootstelling aan stoffen die gebruikmaken van hetzelfde enzymstelsel voor hun ontgiftiging.

6 Uitvoering biomonitoring

De uitvoering van biomonitoring wordt meestal in nauw overleg bepaald met het laboratorium dat de analyses uitvoert. Er zijn in Nederland geen laboratoria die routinematig biomarkers voor blootstelling aan schadelijke stoffen analyseren. Er zijn wel partijen die bemiddelen in de analyse van biomarkers maar niet beschikken over eigen expertise op dit gebied.

6.1 Instructies voor monstername, opslag en analysemethode

6.1.1 *Type lichaamsmateriaal: bloed, urine, ademlucht*

In paragraaf 4.4.1 is de bepaling van de keuze van de biomarker besproken en in paragraaf 4.5.1 de keuze voor het type lichaamsmateriaal. De keuze voor een biomarker bepaalt meestal ook de keuze voor het biologische materiaal waarin de biomarker wordt geanalyseerd.

6.1.2 *Volume van de monsters*

Het is van belang om van tevoren bij het analyselaboratorium te verifiëren hoeveel van het lichaamsmateriaal moet worden bemonsterd om een betrouwbare analyse te kunnen uitvoeren.

6.1.3 *Moment van monstername en herhaalde monstername*

Timing is afhankelijk van halfwaardetijd. Herhaalde monstername is soms nodig indien het 'study design' daarom vraagt (paragraaf 5.5). Hiervoor zijn twee redenen aan te merken, ten eerste wanneer de betrokkene als zijn eigen referentie wordt gebruikt en ten tweede als met de resultaten de hoogte van de oorspronkelijke opname wordt teruggeschat.

6.1.4 *Methode van monstername, opslagmateriaal, voorbereiding en opslag*

De methode van monstername kan sterk verschillen en is onder andere afhankelijk van de analysemethode. Overleg met het laboratorium dat de analyses uitvoert is daarom van belang. Meestal kunnen ook de geschikte buizen en naalden door het laboratorium worden aangeleverd.

Hieronder wordt voor ademlucht, urine en bloed besproken hoe de monstername verloopt. Hierin worden de volgende aandachtspunten op hoofdlijnen meegenomen: uitvoering monstername, opslagmaterialen, monstervoorbewerking en opslag.

Ademlucht

Monstername - Ademlucht kan worden verzameld in een geprepareerde kunststof buis. De proefpersoon wordt gevraagd na een normale inademing uit te blazen via een kartonnen mondstuk. Als de proefpersoon de uitademing aanhoudt wordt zo een monster van de alveolaire lucht verzameld. Er zijn systemen, zoals de BioVOC, in de handel die kunnen worden hergebruikt. In dit systeem is een voorziening ingebouwd die voorkomt dat de proefpersoon aan het eind van de uitademing per ongeluk door de buis weer inademt, waarbij het monster verdund zou worden met omgevingslucht. Deze systemen zijn succesvol toegepast onder meer bij kinderen van 10-11 jaar (Scheepers et al., 2010). De monstername kan het beste in een schone omgeving worden uitgevoerd (eventueel in de buitenlucht).

Opslagmaterialen – Ademlucht kan worden opgevangen in een kunststof cilinder en worden overgebracht op een buis met een vaste drager (bijvoorbeeld TENAX)

die is aangebracht in een compacte metalen buis. Hiermee wordt voorkomen dat gasvormige stoffen kunnen reageren. De stoffen uit de ademlucht kunnen daarna direct door een daartoe gespecialiseerd laboratorium of door de MOD van het RIVM in hun mobiele laboratorium worden geanalyseerd.

Monstervoorbewerking – De monsters kunnen meteen worden geanalyseerd (geen voorbewerking nodig).

Opslag – Eenmaal overgebracht op een vaste drager kan het monster bij kamertemperatuur worden bewaard en getransporteerd. Het is wel aan te bevelen de buizen in een goed luchtdicht afsluitbare kunststof zak op te slaan om contaminatie uit de omgeving te voorkomen.

De buizen kunnen gekoeld worden bewaard of worden ingevroren. Het is van belang uit te sluiten dat deze diepvries voor opslag van andere vluchtige organische stoffen wordt gebruikt. Dit in verband met het voorkomen van contaminatie tijdens langdurige opslag.

Urine

Monstername – Van urine kan een enkelvoudig monster worden verkregen ('spot'-urine). De proefpersoon vangt dan een klein volume op tijdens het toiletbezoek. Als het verzamelen van urine thuis gebeurt, is het van belang het moment van verzamelen en het benodigde volume te specificeren. Afhankelijk van de vraagstelling kan gevraagd worden de urine over een bepaalde tijdspanne (bijvoorbeeld tussen 18:00 en 20:00 u) te verzamelen of een (meer geconcentreerde) ochtendurine te verzamelen (bij het eerste toiletbezoek na het ontwaken).

Als de halfwaardetijd niet precies bekend is, kan het nodig zijn gedurende 6 tot 12 uur vanaf de blootstelling alle urine te verzamelen (verzamelurine). Bij verzamelurine wordt de deelnemer gevraagd bij ieder toiletbezoek het volume urine te bepalen met behulp van een maatbeker. Daarna kan een gespecificeerd klein volume worden overgebracht in een potje en de rest kan in het toilet worden weggespoeld.

Het verzamelen van alle urine over een langere periode (24, 48 uur) kan zinvol zijn, bijvoorbeeld voor de bepaling van kwik. Het is echter belastend en alleen zinvol bij specifieke stoffen en een gemotiveerde doelgroep (bijvoorbeeld hulpverleners) omdat de kans groot is dat niet alle urine wordt verzameld en hierop geen goede controle mogelijk is.

Opslagmaterialen - Urine kan worden opgevangen in kunststof potten met schroefdeksel. Soms is het nodig dit materiaal vooraf te onderzoeken in verband met contaminatie van de monsters (bijvoorbeeld bij biomonitoring van stoffen die uit kunststof vrij kunnen komen, zoals weekmakers). Het volume van deze container moet in overleg met laboratorium worden gekozen in verband met het benodigde volume voor de analyse en de beschikbare opslagcapaciteit. Voor verzamelurine zijn disposable materialen verkrijgbaar, waarbij de urine wordt opgevangen in een steriele vacuümbuis. Vriesbestendige buizen (waaronder cryogene tubes die bestand zijn tegen opslag bij -80°C) met schroefdoppen mogen niet meer dan $\frac{3}{4}$ worden gevuld, om breuk tijdens het invriezen te voorkomen.

Monstervoorbewerking – In veel gevallen wordt de biomarker in urine uitgescheiden als een conjugaat (een bindingsproduct aan een lichaamseigen stof om de uitscheiding te bevorderen). Veel metabolieten worden daarom als conjugaat bepaald (bijvoorbeeld een hippuurzuur of mercaptuurzuur). Voor stoffen die als 'vrije' metaboliet en als conjugaat worden uitgescheiden, is het van belang een chemische of enzymatische deconjugatie uit te voeren om de uitgescheiden stof in één en dezelfde vorm te verkrijgen. Het conjugaat of de vrije metaboliet kan uit de urine worden geïsoleerd door extractie. Meestal wordt

deze handeling gecombineerd met concentratie, zoals bij micro-adsorptie aan een vaste drager. Soms moet deze handeling binnen een bepaalde tijd worden uitgevoerd vanwege de instabiliteit van de biomarker.

Opslag – Gezien de chemische stabiliteit van de meeste biomarkers is het mogelijk om urine tot 24 uur na verzamelen bij omgevingstemperatuur te bewaren, liefst in het donker en op een koele plaats. Om groei van micro-organismen te voorkomen is het van belang de urine na 24 uur verder op te werken of in porties in te vriezen bij -20 of -80°C. Voor opslag of verder transport is het aan te raden de urine aan te zuren met een anorganisch zuur. Vaak zijn de urinemonsters daarna nog langere tijd houdbaar, mits ingevroren (-18°C is meestal voldoende).

Als de biomarker instabiel is of de stabiliteit niet goed bekend is, kan een interne standaard worden toegevoegd voordat de monsters worden opgeslagen. Een interne standaard is een stof die niet in het lichaam of in het milieu voorkomt en waarvan de fysisch-chemische eigenschappen sterk overeenkomen met die van de biomarker (vaak wordt hiervoor een structuuranaloog gebruikt waaraan deuteriumatomen zijn gekoppeld). Als er geen interne standaard beschikbaar is, kan er een urinemonster met een bekend gehalte van de biomarker (controlemonster) worden ingevroren zodat verliezen die in de loop van de tijd kunnen optreden worden gesignaleerd. In sommige zeer gevoelige meetsystemen (ICP-MS, LC-MS) wordt de urine gemengd met een speciale analysevloeistof, waarna de oplossing direct kan worden ingebracht in de analyseapparatuur.

Bloed

Monstername - Afname van bloed gebeurt meestal uit een ader in de onderarm (venapunctie) door een daartoe bevoegde medewerker. Dit gebeurt onder verantwoordelijkheid van een arts.

Opslagmaterialen - Hiervoor zijn systemen in de handel verkrijgbaar waarbij gebruik wordt gemaakt van een speciaal geprepareerde steriele vacuümbuis (vacutainer). Bloedafname voor biomonitoring wordt toegepast met een antistollingsmiddel. Het is verstandig de keuze van de buis en de keuze van het antistollingsmiddel (EDTA, natrium citraat, heparine) vooraf af te stemmen met het laboratorium dat de analyse verzorgt. Omdat vacutainers meestal van glas zijn, is contaminatie met metalen een probleem. Verschillende leveranciers hebben daarom voor sporenanalyse van metalen speciale buizen met speciale naalden met een gering en bekend metaalgehalte. De afgifte van de metalen van het afnamesysteem kan eventueel door het laboratorium worden geverifieerd. Voor een biomonitoringonderzoek is het van belang buizen van hetzelfde lotnummer te gebruiken en dit nummer te noteren (meestal zijn de metaalgehalten door de leverancier per lot bepaald). Om veranderingen in het monster door enzymactiviteit te beperken wordt aangeraden de buizen meteen na afname bij 4°C te koelen. Voor het bepalen van head-space in het geval van blootstelling aan vluchtige oplosmiddelen is het aan te raden om buizen te gebruiken die afsluitbaar zijn met een teflon dop.

Monstervoorbewerking – Voor de analyse is het meestal van belang plasma en cellen te scheiden door het bloed te centrifugeren. Voor een optimale scheiding moet deze handeling gebeuren binnen 8 uur. Als de buizen gekoeld zijn na afname is deze handeling tot 24 uur met goed resultaat uit te voeren.

Hemoglobine voor de bepaling van adducten kan worden geïsoleerd door de rode bloedcellen door centrifugeren te scheiden en deze cellen te wassen met buffer. Bloedcellen worden gelyseerd in demiwater en de hemoglobineoplossing kan worden ingevroren of worden gevriesdroogd. Voor sommige analyses

(bepaling van DNA-adducten of Comets) is het nodig de witte bloedcellen te isoleren en te fixeren met behulp van een speciale vloeistof.

Opslag - Celfracties, hemoglobine en plasma kunnen bij -20°C worden bewaard. Voor langdurige opslag wordt -80°C aangeraden voor DNA-adducten of cytogenetische bepalingen (zoals de Comet assay). In dat geval kan een interne standaard worden toegevoegd en kunnen er controlemonsters mee worden ingevroren (zie onder urine).

6.2 Monsteranalyse

6.2.1 Analysemethode

Voor het analyseren van vreemde stoffen in het lichaam zijn verschillende analysemethoden beschikbaar. Voor organische verbindingen wordt vaak GC-MS of LC-MS gebruikt. Hierin staat GC voor gaschromatografie, LC voor vloeistof chromatografie en MS voor massaspectrometrie. GC en LC zijn beide chromatografische technieken met als basis een adsorbens waarlangs een vloeistof (LC) of een gas (GC) stroomt. Het gas of vloeistof transporteert de te meten stoffen die in verschillende mate worden vertraagd door uitwisseling met de stationaire fase. Dit wordt retentie genoemd. Op deze manier kan een mengsel van stoffen efficiënt worden gescheiden. De retentietijd vormt hierdoor een indicator van de identiteit van de stof. Deze kan vervolgens worden vergeleken met de retentietijd en een massaspectrum van een (zuivere) referentiestof. Dit geeft een zeer grote zekerheid over de identiteit van de stof.

GC wordt veelal gebruikt voor stoffen die redelijk vluchtig zijn zoals (gechloreerde) koolwaterstoffen. LC wordt vaak gebruikt voor niet-vluchtige stoffen waarbij dan een loopmiddel wordt gebruikt waarin de te meten stof goed oplost.

6.2.2 *Bepalingslimiet, benodigde hoeveelheid materiaal en eenheid waarin het analyseresultaat wordt weergegeven*

De gevoeligheid van de analysemethode hangt samen met de gevoeligheid van de detector (detectielimiet) en van de procedure van monstervoorbewerking. Hierin zitten soms extra concentratiestappen, waarmee de gevoeligheid sterk kan worden verbeterd. De gevoeligheid wordt uitgedrukt in een bepalinglimiet. Voor de bepalinglimiet worden in het Engels twee begrippen gehanteerd: Limit of Determination (LOD) en Limit of Quantification (LOQ). De LOD geeft aan wat de laagste concentratie is die kan leiden tot een kwalitatieve uitspraak over aan- of afwezigheid van de biomarker (positieve identificatie). Deze waarde wordt meestal gebaseerd op een veelvoud van de signaal-ruisverhouding (s/n), waarbij de ruis het detectorsignaal is van een opgewerkt blanco monster van hetzelfde type lichaamsmateriaal. De LOQ is het laagste niveau waarop een kwantitatieve uitspraak over de biomarkerconcentratie gerechtvaardigd is. De verhouding tussen de LOQ en LOD is afhankelijk van de spreiding die optreedt bij herhaalde analyse (zogenaamde duplo). Naarmate de concentratie lager is, neemt de spreiding in de duplo sterk toe (Scheepers, 2009). Voor veel biomarkeranalyses is de verhouding tussen de LOQ en LOD vaak een factor drie. Daarom kan uit een opgave van de LOD de LOQ geschat worden als 3 x LOD.

De hoeveelheid die nodig is voor een analyse, hangt samen met de gevoeligheid van de analyse en de wijze van monstervoorbewerking (is er nog fractionering nodig). Het is verstandig voldoende materiaal aan te leveren, zodat een heranalyse overwogen kan worden. Een orde van grootte van de hoeveelheid benodigd lichaamsmateriaal is vooraf te geven en kan worden opgenomen in het

stofdocument. Het laboratorium waar de analyses worden uitgevoerd, kan hierover een advies geven.

De uitslag van de biomarkeranalyse wordt weergegeven in een eenheid van concentratie. De meest gangbare is gewichtseenheden per eenheid van volume, bijvoorbeeld microgram per liter ($\mu\text{g/L}$ of 10^{-6} g/L). De uitslag kan ook worden weergegeven in micromol/L ($\mu\text{mol/L}$ of 10^{-6} mol/L). Deze eenheid maakt de concentratie-eenheid onafhankelijk van het molecuulgewicht, waardoor vergelijking van de concentratie van verschillende biomarkers onderling, gemakkelijker is. De omrekening vindt plaats via het molecuulgewicht van de biomarker. De concentratie wordt voor meeste biomarkers uitgedrukt per liter lichaamsmateriaal (bloed, urine of ademlucht). Voor urine wordt de concentratie soms uitgedrukt per mol of per gram kreatinine (bijvoorbeeld $\mu\text{mol/mol}$ kreatinine of $\mu\text{g/g}$ kreatinine). Deze eenheid wordt geadviseerd om te normaliseren voor de afwijkingen in de dichtheid van het urinemonster en is nodig om urine-uitslagen goed onderling en met referentiewaarden te kunnen vergelijken. De concentratie van een biomarker in urine is namelijk niet alleen afhankelijk van de uitscheidingsnelheid van de biomarker maar ook van de hoeveelheid geproduceerde urine. Personen die veel drinken hebben soms een sterk verdunde urine, terwijl personen die bij warm weer een zware lichamelijke inspanning leveren juist sterk geconcentreerde urine uitscheiden. Kreatinine is een stof die ontstaat uit de afbraak van kreatinefosfaat in de spieren en die met een constante snelheid wordt uitgescheiden. Deze correctie is niet nodig als alle urine binnen een bepaalde tijdspanne wordt opgevangen (bijvoorbeeld 24 uur). In dat geval wordt de biomarker uitgedrukt in g of mol per tijdseenheid. Als wordt genormaliseerd voor kreatinine, moet hiervoor een aparte analyse worden aangevraagd. Het is van belang dit te doen bij een routinelaboratorium omdat dan de spreiding in de uitslagen doorgaans heel gering is. Dit is van belang omdat de onnauwkeurigheid in een kreatinine-analyse gevolgen heeft voor de nauwkeurigheid van de biomarkeruitslag. Adductconcentraties kunnen worden uitgedrukt per ml volbloed of per g globine. Het gehalte dioxine wordt soms uitgedrukt per g lipiden. Het is belangrijk om hierover met het laboratorium vooraf af te stemmen omdat de bepaling van het volume volbloed of het gehalte globine of lipiden heel nauwkeurig moet zijn omdat de onnauwkeurigheid in deze waarde (zoals hierboven aangegeven) doorwerkt in de nauwkeurigheid van de gerapporteerde biomarkeruitslag.

6.2.3 *Kwaliteitsborging*

Er zijn in Nederland geen laboratoria die routinematig biomarkers voor blootstelling aan schadelijke stoffen analyseren. Er is wel een aantal partijen die bemiddelen in de analyse van biomarkers maar niet beschikken over eigen expertise op dit gebied. Een eis die aan het laboratorium zou kunnen worden gesteld is een certificaat van deelname aan een internationaal ringonderzoek, zoals het German External Quality Assessment Scheme (G-EQUAS) dat vanuit de Universiteit van Erlangen Neurenberg wordt georganiseerd. Laboratoria ontvangen voor iedere biomarker die zij goed kunnen analyseren een certificaat. Iedere biomarker wordt geanalyseerd voor een niveau dat relevant is voor beroepsmatige blootstelling en een niveau dat representatief is voor de blootstelling in de algemene bevolking.

6.3 **Aantal metingen**

In de meeste gevallen wordt één bemonstering gedaan voor de biomonitoring. Twee of meer metingen in de tijd kunnen echter op tweeërlei wijze extra informatie geven. Allereerst kunnen de resultaten informatie geven over het

achtergrondgehalte van de stof in het bloed bij de betrokkene en ten tweede kan op grond van de gradiënt worden teruggerekend naar het niveau van de oorspronkelijke blootstelling.

Wanneer de gradiënt wordt gevolgd tot het gehalte stabiel is, fungeert het slachtoffer als het ware als zijn eigen referentie. Wanneer in de tijd een gradiënt gemeten wordt, kan men ervan uitgaan dat er op $t=0$ een blootstelling is geweest. Wanneer er meerdere metingen worden gedaan kan daaruit de halfwaardetijd worden berekend. Deze kan zelfs nog per persoon verschillen. Aan de hand daarvan kan in sommige gevallen bepaald worden of de blootstelling de eventueel waargenomen klachten zou kunnen verklaren. De toetsing van de resultaten wordt uitgebreider besproken in hoofdstuk 6.

6.4 Organisatie

Door de Wet Publieke Gezondheid zijn GGD'en verplicht zich voor te bereiden op een gezondheidsonderzoek bij rampen waarvan, indien nodig, een biomonitoringonderzoek deel kan uitmaken. Elke GGD moet in dit kader een GGD Rampen opvangplan (GROP) opstellen. Het GROP, welke actueel en beoefend moet zijn, beschrijft de interne organisatie vanaf de melding van een crisis tot en met de beslissing van afschaling en nazorg. Als aanvulling op het GROP wordt op dit moment door het centrum Gezondheid en Milieu (cGM) van het RIVM gewerkt aan een rapport met algemene informatie over gezondheidsonderzoek na rampen. Dit rapport kan GGD'en ondersteunen bij het maken van een eigen draaiboek. In het rapport wordt aandacht besteedt aan besluitvorming over gezondheidsonderzoek, varianten van onderzoek, (voorbereiding van de) uitvoering van het onderzoek en de communicatie. Hoewel het Modeldraaiboek ontwikkeld is voor grootschalig gezondheidsonderzoek, is het ook te gebruiken voor een biomonitoringonderzoek dat bij een beperkt aantal mensen wordt uitgevoerd.

Bij de organisatie van een biomonitoringonderzoek zijn de volgende aandachtspunten van belang:

1. Benadering van de doelgroep:
 - a. vaststellen groep blootgesteld en eventueel controlegroep;
 - b. aankondiging onderzoek;
 - c. regelen van instemmingsverklaring (informed consent).
2. Onderzoeksmaterialen:
 - a. vragenlijst selecteren (voor voorbeeld zie Bijlage 8) (Grievink et al., 2007). De vragenlijst is ontworpen om op populatieniveau uitspraken te kunnen doen. De richtlijn gaat in op het individuele zorgdoel;
 - b. overleg met laboratorium dat de analyses gaat uitvoeren;
 - c. bestellen van afname- en opslagmaterialen;
 - d. opstellen van instructies voor onderzoeksteam.
3. Voorbereiding van de uitvoering:
 - a. reserveren van onderzoekslocatie;
 - b. rekruteren van interviewers en medisch personeel;
 - c. vaststellen van de codering van de materialen.
4. Uitvoering van biomonitoring op centrale locatie:
 - a. ontvangst;
 - b. instroom en instructie;
 - c. registratie;

- d. afname lichaamsmateriaal (door laborant of verpleegkundige af te nemen);
 - e. door deelnemer zelf te verzamelen ademlucht of urine;
 - f. invullen vragenlijst;
 - g. uitchecken.
5. Monsteranalyse:
- a. transport en opslag onderzoeksmateriaal;
 - b. aanlevering van de resultaten.

Voor een goede communicatie kan de betrokkene bij iedere stap informatie krijgen en vragen stellen. Hierop wordt in paragraaf 9.3 nader ingegaan.

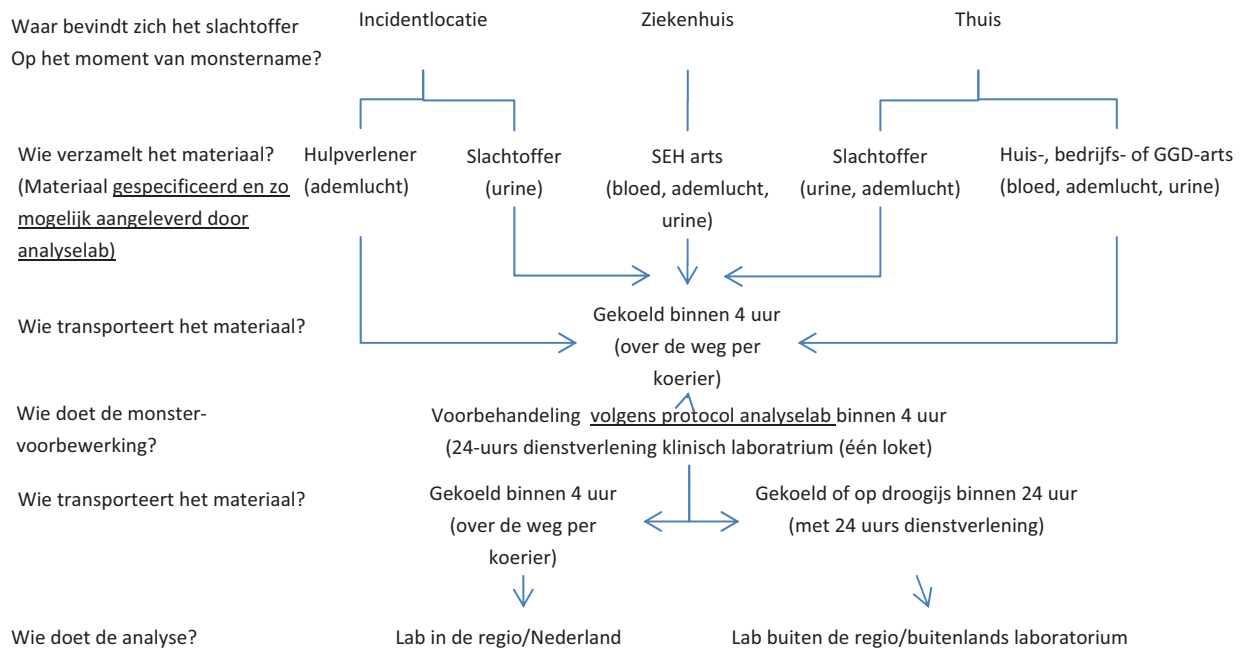
6.5 Logistieke afhandeling van biologische monitoring

In Figuur 6.1 is de logistieke afhandeling van biologische monitoring in de warme fase van een chemisch incident in beeld gebracht. Dit schema kan worden gevolgd vanaf het moment dat besloten is biomonitoring uit te voeren.

Als bekend is welk laboratorium betrokken zal worden bij de analyse van de biomarkers kunnen technische adviezen over de wijze van monsternamen, de materialen die daarbij gebruikt kunnen worden en informatie over eventueel benodigde monstervoorbewerking, worden opgevolgd. Mogelijk leidt het opstellen van stofdocumenten tot een zekere standaardisatie van bijvoorbeeld de materialen die bij de monsternamen gebruikt kunnen worden. Het zou wenselijk zijn dat deze voorbewerking plaatsvindt bij één (of hooguit enkele) centra.

Een belangrijk aandachtspunt is wie formeel als opdrachtgever voor de analyses optreedt en de kosten van monstervoorbewerking, transport en analyse gaat voldoen. Vaak kunnen ziekenhuizen faciliterend optreden, maar zij zullen kosten achteraf in rekening brengen. Als werknemers bij het incident betrokken zijn is de werkgever vaak de partij die bovengenoemde kosten draagt. Als er geen arbeidsrechtelijke relatie is, zal een overheidsinstantie deze kosten moeten dragen.

Logistieke afhandeling van biologische monitoring ten behoeve van optimale medische zorgverlening (niet ten behoeve van onderzoeksvragen)



Figuur 6.1 Logistieke afhandeling van biologische monitoring ten behoeve van optimale medische zorgverlening

7 Toetsing van resultaten

Met biomonitoring vanuit het individuele zorgdoel wordt beoogd uitspraken te doen of de individuele getroffen is blootgesteld. Daarom moet de gemeten concentratie iets kunnen zeggen over de gezondheidsrisico's van de individuele getroffen. Dit is vaak alleen kwalitatief mogelijk. Het dilemma is dat veel getroffen willen weten of een blootstelling gezondheidseffecten tot gevolg kan hebben.

Voor de beoordeling van de resultaten van biomonitoring zijn er drie mogelijkheden beschikbaar. Hiervoor zijn mogelijk nog aanvullende gegevens nodig.

1. Allereerst kunnen de resultaten getoetst worden aan toetswaarden die daarvoor beschikbaar zijn (zie paragraaf 7.1). Het aantal beschikbare toetswaarden voor de algemene bevolking is echter zeer beperkt. De meeste toetswaarden zijn vastgesteld voor de beroepsbevolking.
2. De tweede mogelijkheid is de gevonden resultaten te vergelijken met achtergrondwaarden (zie paragraaf 6.2). In dat geval is het van belang om bij de opzet van de biomonitoringstudie na te gaan of er achtergrondwaarden beschikbaar zijn of dat deze nog moeten worden verkregen. In dat laatste geval moeten extra monsters worden geanalyseerd, of van de betrokkenen zelf door herhaling van de monsternamen in de tijd (betrokkene is zijn eigen controle) of van een controlegroep.

Voor meting bij een aparte referentiegroep gelden de volgende voorwaarden/beperkingen:

- a. belasting van personen die niet bij het incident betrokken zijn;
 - b. een steekproef met voldoende statistische zeggingskracht;
 - c. correctie voor versturende externe factoren (confounders zoals roken).
- Deze factoren moeten meegenomen worden in de vragenlijst.
3. Ten slotte kunnen de analyseresultaten worden teruggerekend naar de externe blootstelling welke kunnen worden getoetst aan de gebruikelijke gezondheidskundige toetswaarden voor blootstelling. Voor uitwendige blootstelling zijn meestal gezondheidskundige toetswaarden beschikbaar, zowel voor acute als voor chronische blootstelling (zie paragraaf 4.6.1 en 7.3).

7.1 Toetswaarden voor biomarkers

Voor de algemene bevolking is er slechts een beperkt aantal toetswaarden voor biomarkers vastgesteld (zie Tabel 7.1). De EU voorziet in de vaststelling van Biological Limit Values (BLV's) maar er is op dit moment alleen voor lood een waarde van kracht.

Tabel 7.1 Beschikbare toetswaarden voor de algemene bevolking

Stof	Biomarker	Bron
Lood	Lood in bloed	EU
TCDD (dioxine)	TCDD in serum	WHO

De meeste toetswaarden voor biomarkers worden gebruikt bij het beoordelen van de blootstelling van werknemers. Tot 2009 zijn er voor 159 verschillende

biomarkers voor in totaal 113 schadelijke stoffen toetswaarden gepubliceerd door nationale overheden in de Verenigde Staten, Duitsland, Engeland en Finland (zie Tabel 7.2). Een uitgebreid overzicht van deze biologische toetswaarden wordt gegeven door Boogaard (2009). Deze informatie over BLV's is opgenomen in Bijlage 7.

Deze waarden zijn niet direct te gebruiken voor de algemene bevolking want deze toetswaarden gaan uit van een blootstelling gedurende 8 uur per dag, 40 uur per week gedurende een arbeidsleven en gelden voor gezonde werknemers. Daarnaast zijn deze toetswaarden gebaseerd op een levenslange (chronische) blootstelling. De toetswaarden hebben dan weinig waarde voor een éénmalige, incidentele blootstelling van de algemene bevolking. Wel kunnen de onderliggende mathematische vergelijkingen zinvol zijn. Deze toetswaarden zijn alleen bruikbaar als rekening wordt gehouden met een andere blootstellingsduur en andere eventuele acute effecten. Maar ook moet rekening worden gehouden met het feit dat er binnen de bevolking individuen zijn met een verhoogde gevoeligheid (zie paragraaf 3.3.2).

Tabel 7.2 Beschikbare toetswaarden voor werknemers (Bron: Boogaard, 2009)

Naam van waarde	Afkorting	Afleiding	Aantal stoffen	Aantal bio-markers	Bron
Biological Exposure Index	BEI	BEI Committee (wetenschappelijk commissie)	40	61	American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2009
Biological Monitoring Guidance Value	BMGV	Health and Safety Executive	15	16	Health and Safety Executive, 2008
Biologische Arbeitsstoff Toleranzwert	BAT	MAK Kommission Deutsche Forschungsgemeinschaft	74	91	Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2008
Expositions-äquivalent für krebserzeugende Arbeitstoffe	EKA	MAK Kommission Deutsche Forschungsgemeinschaft			
Biomonitoring Action Level	BAL	Finnish Institute of Occupational Health	56	63	Finnish Institute of Occupational Health, 2008
Totaal:			113	159	

7.2

Achtergrondwaarden

Een tweede mogelijkheid om te toetsen is door de resultaten te vergelijken met waarden zoals die bij betrokkenen of bij de algemene bevolking onder normale omstandigheden voorkomen. Hieronder worden deze twee soorten gegevens besproken;

1. Interne achtergrondgegevens. Dit zijn gegevens die beschikbaar kunnen komen uit de groep individuen die deelnemen aan het biomonitoringonderzoek.

2. Externe achtergrondgegevens. Dit zijn gegevens uit een ander onderzoek bij een andere populatie en soms op een ander moment uitgevoerd.

Ad 1. Interne achtergrondgegevens

De interpretatie van de uitkomsten is aanzienlijk eenvoudiger, indien het mogelijk is interne achtergrondgegevens te verzamelen. Voor het verkrijgen van interne achtergrondgegevens zijn er drie strategieën:

1. Binnen de deelnemers aan het biomonitoringonderzoek kunnen individuen worden gerekruteerd die op grond van beschikbare gegevens niet blootgesteld kunnen zijn geweest. Dit kunnen bewoners zijn die zich op het moment van het incident op een behoorlijke afstand bovenwinds van de incidentlocatie bevonden. Bij werknemers kunnen dit andere medewerkers van dezelfde organisatie zijn die voor deelname aan het onderzoek worden uitgenodigd als 'controlepersoon'. Hiervoor is meestal medisch-ethische toetsing noodzakelijk omdat de controlepersonen niet in het belang van hun eigen gezondheid deelnemen. Dit onderzoek kan worden aangevraagd via het cGM, die hiervoor de Expertgroep om advies vraagt.
2. Uitslagen van de biomarkers opvragen die zijn bepaald op een tijdstip dat ligt vóór het moment dat het incident plaatsvond. Deze mogelijkheid is waarschijnlijk alleen toepasbaar voor personen die door hun werk bij het incident betrokken zijn geraakt (medewerkers van hulpdiensten en werknemers van bedrijven in het effectgebied). Ook gegevens die langere tijd geleden verzameld zijn, kunnen relevant zijn tenzij de gegevens een nameting betreffen van een ander chemisch incident.
3. Eventueel reeds opgeslagen biologische monsters kunnen (opnieuw) worden geanalyseerd. Deze optie is waarschijnlijk alleen van belang voor werknemers of personen die onder behandeling zijn van een arts. De arts zal de betrokkene om toestemming moeten vragen om deze biologische materialen te mogen gebruiken voor een analyse van een voor het chemische incident relevante biomarker.

Ad 2. Externe achtergrondwaarden

Externe achtergrondwaarden kunnen worden betrokken uit de volgende bronnen:

1. Gegevens die speciaal worden verzameld uit een externe populatie, in een andere wijk in dezelfde gemeente of in een andere gemeente binnen of buiten de regio. Vanwege de grote organisatorische inspanning om dit te realiseren ligt deze optie voor een kleinschalig onderzoek niet voor de hand. Ook hier geldt dat medisch-ethische toetsing noodzakelijk is omdat deze individuen niet in het belang van hun eigen gezondheid deelnemen.
2. Soms kunnen gegevens die in dezelfde regio (Europees of zelfs landelijk) zijn verzameld, worden betrokken bij de interpretatie van de uitkomsten (zie paragraaf 6.2.1). Voordat de uitkomsten worden vergeleken moet wel goed gekeken worden naar de vergelijkbaarheid, wat betreft de keuze van de biomarker, het type weefsel dat beschikbaar is, het tijdstip van en de condities tijdens het verzamelen van de monsters en de gebruikte analysemethode.
3. Als bovenstaande opties afvallen, is te overwegen om als 'last resort' de uitkomsten van het biomonitoringonderzoek te vergelijken met

uitkomsten van eerder uitgevoerd en gepubliceerd onderzoek. Bij vergelijking met gepubliceerde data zijn er veel valkuilen. Zo kunnen er, los van de kwaliteit van de studie, grote regionale verschillen zijn in blootstelling. Gegevens uit andere delen van Europa (Zuid-, Oost- en Centraal Europese landen) of uit andere werelddelen zijn vaak niet goed te vergelijkbaar met de situatie in Noordwest-Europa. Ook bestaat het gevaar dat gegevens die in het verleden zijn verzameld sterk verschillen van recent verkregen uitkomsten. Ten slotte geven publicaties vaak beperkt inzicht in de gebruikte methode van monstername, opslag, monstervoorbewerking en analyse. Dit kan gemakkelijk aanleiding geven tot interpretatiefouten. In paragraaf 7.2.2 en 7.2.3 wordt een tweetal databestanden besproken.

7.2.1 *BIOMONECS*

BIOMONECS staat voor Biological Monitoring of Exposure to Carcinogenic Substances. Het is een project dat is geïnitieerd door de Radboud Universiteit Nijmegen en ondersteund door de European Commission onder het Standardisation Measurement and Testing (SMT) Programme. Dit programma is gericht op de analytische aspecten van het meten van chemische stoffen ten bate van biomonitoring van kankerverwekkende stoffen. BIOMONECS gebruikt een lijst van 21 stoffen waaraan mensen onder werkomstandigheden kunnen worden blootgesteld. Voor een aantal van deze stoffen zijn inmiddels Biological Monitoring Application Data Sheets (BADS) beschikbaar. Deze zijn te vinden op <http://www.biomonecs.com/forms.htm>. In deze data sheets is per stof informatie te vinden over verschillende aspecten die belangrijk zijn om biomonitoring goed uit te kunnen voeren, zoals methoden voor monstername en analyse, halfwaardetijden en achtergrondwaarden.

7.2.2 *GerES*

GerES (German Environmental Survey) is een populatieonderzoek waarin de blootstelling van de Duitse bevolking aan milieucontaminanten is bepaald. Het bestaat uit vier delen (Becker et al., 1998) waarvan een rapport over biomonitoring in kinderen in 2008 gereed is gekomen (Becker et al., 2008). De delen zijn online beschikbaar (<http://www.umweltbundesamt.de/gesundheits-survey/index.htm>). Gedurende het onderzoek zijn van ongeveer 5000 individuen gegevens verzameld.

7.2.3 *NHANES*

Het 'National Health and Nutrition Examination Survey' (NHANES) is een monitoringprogramma dat door het CDC werd opgezet (CDC 2009). In dit programma zijn 212 chemicaliën gemeten in het bloed of urine van in totaal 2400 personen. Inmiddels zijn vier rapportages gereed waarvan de vierde tevens de resultaten van de periodes 1999–2000, 2001–2002 en 2003–2004 bevat. De gegevens zijn onderverdeeld in leeftijd, geslacht en etnische groep en kunnen gebruikt worden als achtergrondwaarde. Het vierde rapport is te vinden op <http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport.pdf>.

7.3 **Terugrekenen naar externe blootstelling**

De relatie tussen biomarkers en de concentratie in de geïnhaleerde lucht is voor veel stoffen bekend en vastgelegd in mathematische vergelijkingen waarmee bij benadering een uitspraak kan worden gedaan over de inhalatoire blootstelling (zie paragraaf 5.1; Scheepers et al., 2011). Om deze vergelijkingen te kunnen gebruiken is informatie nodig over het tijdstip en de duur van de blootstelling.

Berekende schattingen op basis van een biomarkerniveau op slechts één tijdstip na de blootstelling zijn meestal niet erg betrouwbaar. Voor een lineair verband tussen biomarker en het blootstellingsniveau (0^e order kinetiek, lineair verband) is dit nog wel uitvoerbaar, maar voor stoffen die worden uitgescheiden via een eliminatiepatroon dat voldoet aan 1^e orde kinetiek (logaritmische afname) is het van belang om een reeks van drie tot vijf meetuitkomsten te verzamelen zodat een eliminatiecurve gefit kan worden. Voor een biomarker in bloed is het herhaald verzamelen van monsters alleen haalbaar als het slachtoffer is opgenomen in een ziekenhuis. Voor het verzamelen van biologische materialen in het veld is dit niet haalbaar en zal meestal de voorkeur gegeven worden aan het verzamelen van ademlucht of urine.

Als er voor de stof een voor de mens gevalideerd physiology-based pharmacokinetic (PBPK)- of toxicokinetic (PBTK)-model beschikbaar is, kunnen ook schattingen worden berekend van een orgaandosis. Deze berekeningen kosten veel tijd en er moeten voor veel fysiologische parameters waarden in het model worden ingevoerd.

Een alternatief is het gebruik van *generieke* PBTK-modellen. Een voorbeeld hiervan is het IndusChemFate-model dat oorspronkelijk is ontworpen als een screeningtool om de risico's als gevolg van blootstelling aan gevaarlijke stoffen te beoordelen

(<http://www.industox.nl/Productinformatieblad%20IndusChemFate.htm> en <http://www.cefic-lri.org/lri-toolbox/induschemfate>). Ten behoeve van de

interpretatie van uitkomsten van biomonitoring kan dit model zo worden aangepast dat op basis van een tijdreeks aan concentratiegegevens van een biomarker, de ordegrootte van de blootstellingsconcentratie in de ingeademde lucht kan worden teruggerekend. Er wordt rekening gehouden met onzekerheid en variabiliteit in modelparameters hetgeen resulteert in een indicatie van de betrouwbaarheid van de voorspelde blootstellingsconcentratie.

Om het gebruik van PBTK-modellen te stroomlijnen is recent gesuggereerd om eenvoudige conversiefactoren (exposure conversion factors, ECF's of biomonitoring equivalenten, BE's) af te leiden (Clewell et al., 2008; Hays, 2009). In deze factoren zouden ook variaties in de toxicokinetiek binnen de populatie kunnen worden meegenomen. Het afleiden van deze conversiefactoren zal enige inspanning vergen, maar kan in de preparatiefase plaatsvinden, zodat na een incident snel berekeningen uit te voeren zijn, die behulpzaam kunnen zijn bij het beoordelen van de gevonden biomarkerconcentraties. Clewell en zijn collega's stellen voor dit te doen voor stofgroepen waarbinnen stoffen sterk vergelijkbare toxicokinetische eigenschappen hebben (Clewell et al., 2008). Wanneer de interne blootstelling is omgerekend naar een schatting van de externe blootstelling kan deze worden vergeleken met interventiewaarden (zie paragraaf 3.2.1) of met de Acute Exposure Guideline Levels (AEGL, zie paragraaf 7.3.1).

7.3.1 AEGL Technical Support Documents⁵

AEGL's zijn zogenoemde rampeninterventiewaarden. Deze richtwaarden zijn vastgesteld voor éénmalige, kortdurende (10 en 30 minuten, 1, 4 en 8 uur) blootstelling aan stoffen via de lucht. De AEGL-systematiek gaat uit van verschillende niveaus van ernst van toxicologische effecten, gebaseerd op de zogenoemde 4 D's ('detection', 'discomfort', 'disability', 'death'). De AEGL-

⁵ Meer informatie over het AEGL-programma, de afgeleide waarden en de stofdocumenten voor de individuele stoffen (Technical Support Documents) is te vinden op: <http://www.epa.gov/oppt/aegl/index.htm>.

waarden geven aan bij welke blootstelling aan een stof, de ernst van de te verwachten effecten overgaat van 'detection' naar 'discomfort', van 'discomfort' naar 'disability' en van 'disability' naar 'death'. Er zijn dus drie niveaus van AEGL-waarden: AEGL-1, AEGL-2 en AEGL-3, overeenkomend met de Nederlandse Rampeninterventiewaarden, respectievelijk VRW, AGW en LBW.⁶ AEGL-waarden worden afgeleid voor blootstellingstijden van 10 minuten, 30 minuten, 1 uur, 4 uur en 8 uur. AEGL's zijn primair bedoeld voor gebruik bij calamiteiten met stoffen om op een zeer snelle manier te kunnen beoordelen of een kortdurende blootstelling aan stoffen een gezondheidsrisico oplevert en of specifieke interventies noodzakelijk zijn. Bij de afleiding van AEGL-waarden wordt rekening gehouden met gevoelige groepen. Voor individuele stoffen worden stofdocumenten opgesteld (Technical Support Documents (TSD's) waarin de beschikbare relevante informatie (inclusief de kinetiek) wordt samengevat en geëvalueerd.

⁶ In 2008 is begonnen met een herziening van de Nederlandse Rampeninterventiewaardensystematiek waarbij de methodiek en waarden worden afgestemd op de AEGL-systematiek.

8 Wet- en regelgeving en beleid

8.1 Rampenbestrijding

Het wettelijk kader voor GGD-activiteiten komt voort uit de Wet Publieke Gezondheid (Wpg, 2008). Vanuit de Wpg zijn het veiligheidsbestuur en de colleges van B&W verantwoordelijk voor het bevorderen en de totstandkoming en continuïteit van en de samenhang binnen de publieke gezondheidszorg en de afstemming ervan met de curatieve gezondheidszorg en de geneeskundige hulpverlening bij ongevallen en rampen. Ten aanzien van een aantal specifieke taken schrijft de Wpg voor dat de portefeuillehouders Volksgezondheid verantwoordelijk zijn voor:

- infectieziektenbestrijding;
- het via onderzoek verwerven van inzicht in de gezondheidstoestand van degenen die door een ramp getroffen worden (GOR);
- het adviseren van de bevolking over risico's, inclusief geneeskundig advies over gevaarlijke stoffen, in het bijzonder bij rampen of dreiging van rampen (MMK) en
- het bevorderen van psychosociale hulp bij rampen (PSH).

Naast de wettelijke taak heeft de GGD vanuit haar verantwoordelijkheid voor publieke gezondheid een taak ten aanzien van coördinatie van hulpverlening tijdens crises als de reguliere zorg in het gedrang komt of dreigt te komen en om problemen te voorkomen (collectieve preventie), en vanuit haar publieke taak een rol bij de advisering en het omgaan met maatschappelijke onrust en (het risico op) verstoring van de openbare orde en veiligheid.

Op 1 oktober 2010 is de Wet Veiligheidsregio's (Wvr) in werking getreden. De GHOR is een integraal onderdeel van de veiligheidsregio's. De GHOR is belast met de coördinatie, aansturing en regie van de geneeskundige hulpverlening en met de advisering van andere overheden en organisaties op dat gebied. De organisatie van de geneeskundige hulpverlening bij rampen is een wettelijke taak van het veiligheidsbestuur, die wordt uitgevoerd door de veiligheidsregio. Ten tijde van rampen en crises draagt de GHOR zorg voor de leiding en coördinatie van de geneeskundige keten en voor het informatiemanagement binnen de geneeskundige keten en van en naar het openbaar bestuur (voorzitter Veiligheidsregio). In de 'koude' fase bevat de regiefunctie het maken van afspraken met en over de mate van voorbereiding van de zorginstellingen (onder andere de GGD). Deze afspraken worden gemaakt aan de hand van het wettelijk verplichte regionale crisisplan op basis van de regionale risicoanalyse.

In mei 2011 is de 'tweede tranche Wet PG' aangenomen, waarin enkele wijzigingen van de Wpg en Wvr worden doorgevoerd. Een belangrijke verandering is dat de GGD en GHOR-organisatie samen worden aangestuurd door één 'Directeur Publieke Gezondheid'.

De GGD is in de voorbereidende fase verantwoordelijk voor de inhoudelijke planvorming, het opstellen van een eigen rampenopvangplan (GROP) en het maken van afspraken met ketenpartners die betrokken zijn bij de uitvoering van de inhoudelijke processen (GOR, PSH, MMK en IZB). Bij de uitwerking van de inhoudelijke processen moeten ook afspraken gemaakt worden over de inbreng vanuit de processen naar de besluitvorming door het openbaar bestuur tijdens

GRIP-opschaling en GROP-opschaling. De GGD blijft te allen tijde verantwoordelijk voor de kwaliteit van de zorg van de eigen processen, de portefeuillehouders Volksgezondheid zijn verantwoordelijk voor de juiste uitvoering van de taken. Dus zowel in de voorbereidende fase, acute fase als nazorgfase zijn de portefeuillehouders Volksgezondheid verantwoordelijk voor de uitvoering en/of coördinatie op inhoud van de uitvoering van IZB, MMK, GOR en PSH. Gewoonlijk vindt de inhoudelijke voorbereiding en uitvoering plaats via de GGD.

Het besluit over en het uitvoeren van gezondheidsonderzoek bij rampen staan niet op zichzelf, het is onderdeel van processen bij rampenbestrijding, opschaling en reguliere gezondheidszorg. Voor een uitvoerige beschrijving van het kader voor gezondheidsonderzoek bij rampen wordt verwezen naar hoofdstuk 1 van het rapport 'Gezondheidsonderzoek bij rampen (Franssen et al., 2006).

8.2 Vergunningplicht bij gezondheidsonderzoek

Wanneer gezondheidsonderzoek bij individuen wordt uitgevoerd, is het van belang om na te gaan of dit onderzoek moet worden voorgelegd aan de commissie bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad op basis van de Wet op het Bevolkingsonderzoek (WBO) of aan een bevoegde medisch-ethische toetsingscommissie (METC) op basis van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMOM). Van vergunningplichtig bevolkingsonderzoek is sprake als het gaat om geneeskundig onderzoek dat aan de bevolking of een groep wordt aangeboden, en gericht is op het opsporen van bepaalde ziekten of bepaalde risico-indicatoren, waarbij gekeken wordt naar kanker, ernstige ziekten of afwijkingen waar geen behandeling voor bestaat of onderzoek waarbij ioniserende straling wordt gebruikt. De vergunning wordt afgegeven door de minister van VWS, waarbij voor spoedeisende gevallen voorzien is in een spoedprocedure. Wetenschappelijk onderzoek dat bedoeld is om meer algemene medische kennis te verzamelen door systematische waarnemingen, en waarbij mensen aan handelingen worden onderworpen of een gedragswijze krijgen opgelegd, kan onder de reikwijdte van de WMOM vallen en moet dan door een METC worden getoetst voordat het wordt uitgevoerd.

Indien biomonitoring onderdeel is van optimale individuele zorgverlening met als voornaamste vraag of behandeling zinvol is (zie paragraaf 1.3), is geen toestemming nodig van een METC. Toestemming van een METC is alleen noodzakelijk bij medisch-wetenschappelijk onderzoek waarbij niet het individuele zorgdoel voorop staat, maar het verkrijgen van wetenschappelijke inzichten.

Wanneer er sprake is van nader onderzoek, zorg of behandeling in het kader van gezondheidsonderzoek gericht op individuele zorg, is het van belang dat resultaten individueel door de hulpverleners worden teruggekoppeld aan betrokkenen. Bij deze onderzoeksopzet is het ook noodzakelijk dat de verzamelde gegevens naar de patiënt herleidbaar zijn.

In de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) zijn de rechten en plichten van hulpverleners en patiënten voor die situatie vastgelegd. Er is een dossierplicht, wat inhoudt dat van elke patiënt een apart dossier wordt bijgehouden. Het vullen van dit dossier begint bij de behandeling door ambulancemedewerkers. In de WGBO is onder andere aangegeven hoe met de gegevens in het dossier moet worden omgegaan en wie verantwoordelijk is voor het dossier.

Naast de dossierplicht is er een informatieplicht. Dit houdt in dat de patiënt in begrijpelijke taal (mondeling of schriftelijk) geïnformeerd dient te worden. Het gaat daarbij om informatie over zijn blootstelling, ziekte of aandoening, de aard van de voorgestelde behandeling, het onderzoek, andere behandelingsmogelijkheden, de gevolgen of eventuele risico's van de behandeling of het onderzoek en over de medicijnen met hun eventuele bijwerkingen. Is er geen behandeling noodzakelijk dan kan in algemene zin informatie in de vorm van voorlichting worden gegeven. In welke vorm dat gebeurt (brief, bijeenkomst) moet per situatie worden afgewogen.

8.3 Wet bescherming persoonsgegevens

De Wet bescherming persoonsgegevens (WBP) stelt regels aan een zorgvuldige omgang met de persoonsgegevens (www.justitie.nl/onderwerpen/opsporing_en_handhaving/wbp/). De WBP vereist dat gegevens op behoorlijke en zorgvuldige wijze worden verwerkt en in overeenstemming met de wet. Als gegevens niet behoorlijk en zorgvuldig worden verwerkt, is dat onrechtmatig. Als dat gebeurt in het kader van een overheidstaak (de publieke sector), dan is dit in strijd met de algemene beginselen van behoorlijk bestuur. Wat zorgvuldig is voor een private onderneming, hoeft dat voor een overheid niet te zijn. Van belang is dat in de wet is opgenomen dat data die van personen worden verzameld moeten overeenstemmen met het doel dat is omschreven en in dat licht gerechtvaardigd zijn. Omdat bij biomonitoring de gegevens worden verzameld in het kader van medische diagnostiek is het doel goed omschreven en in de meeste gevallen ook gerechtvaardigd. Wel is van belang om zorgvuldig met de gegevens om te gaan. De gegevens mogen alleen voor het vooropgezet doel (de biomonitoring) worden gebruikt. Indien de gegevens ook voor andere doeleinden worden gebruikt is het aan te bevelen om een schriftelijke toestemming van de betrokken personen te verkrijgen (zie Bijlage 2).

8.4 Beleid

Het bevoegd gezag (gemeenten, provincies en rijk), en namens hen de GAGS/GGD'en kunnen een beroep doen op het RIVM-afdeling cGM voor advies, kennis en ondersteuning bij geneeskundige hulpverlening, waaronder gezondheidsonderzoek, na rampen. Hiervan kan biomonitoring een onderdeel uitmaken.

Het cGM heeft hiervoor ter ondersteuning een multidisciplinaire Expertgroep gezondheidsonderzoek bij rampen (GOR) ingesteld. De Expertgroep GOR bestaat uit deskundigen afkomstig uit verschillende disciplines. Naast de voorzitter en de vicevoorzitter bestaat de Expertgroep uit epidemiologen, medisch milieukundigen/GAGS, gedragsdeskundigen, huisartsgeneeskundigen, gezondheidsjuristen, communicatiedeskundigen en ethici. Afhankelijk van de aard van de ramp kan de Expertgroep worden aangevuld met rampspecifieke deskundigen zoals een toxicoloog en een stralingsdeskundige. Leden van de Expertgroep worden benoemd op persoonlijke titel wegens hun bijzondere expertise en ervaring.

De Expertgroep brengt binnen 24 uur een eerste onafhankelijk advies uit aan het cGM. In het zogenaamde 24-uurs advies staat of acuut (binnen dagen tot weken) gezondheidsonderzoek wel of niet onmiddellijk wenselijk is en (op hoofdlijnen) de vorm en werkwijze. Een advies over biomonitoring maakt deel uit van dit 24-uurs advies. Desgewenst kan dit advies ook al zijn getoetst door de METC. In het advies wordt rekening gehouden met doelen van het onderzoek en de bijbehorende criteria en overwegingen; hierbij wordt ook de

maatschappelijke context van de ramp meegenomen. Na 72 uur kan er een advies volgen over een eventueel middellange en/of lange termijn gezondheidsonderzoek (start uitvoering meestal pas na drie tot zes maanden). De adviezen van het RIVM zijn openbaar.

9 Advisering en communicatie

9.1 Advisering door GAGS/GGD

De GAGS/GGD adviseert aan het bevoegd gezag over het gezondheidsrisico, over de te nemen maatregelen om het gezondheidsrisico te reduceren en over de communicatie. De GAGS en de GGD kunnen een wezenlijke bijdrage leveren aan de inhoudelijke communicatie richting slachtoffers, zodat bij de slachtoffers een goed beeld bestaat wat biomonitoring inhoudt en wat de doelstellingen en beperkingen van het onderzoek zijn. Voor algemene informatie over risicocommunicatie: zie de GGD-richtlijn over dit onderwerp (Elsman-Domburg et al., 2006), voor specifieke informatie zie paragraaf 9.2.

Biomonitoring bij incidenten valt onder (opgeschaalde) medisch milieukundige zorg. De GAGS adviseert alleen in opgeschaalde situaties aan de GHOR. In de meeste gevallen zal tijdens de repressiefase al de eerste monsternamen plaatsvinden. Indien herhaalde monsternamen worden uitgevoerd, zal er een moment komen dat afschaling plaatsvindt en de verantwoordelijkheid wordt overgedragen aan de GGD. De taken van de GGD in een opgeschaalde situatie zijn vastgelegd in het GGD Rampenopvangplan (GROP). Hierbij is gezondheidszorg bij rampen genoemd als één van de hoofdprocessen (GGD Nederland, 2009). In veel gevallen zullen de personen die tijdens repressiefase als GAGS optreden ook voor hun dagelijkse werkzaamheden als milieugezondheidskundig medewerker bij de GGD werkzaam zijn, zodat zij binnen de GGD voor de overdracht kunnen zorgen.

9.2 Informatievoorziening aan betrokkenen

De manier waarop de resultaten worden gepresenteerd heeft invloed op de informatievoorziening aan overheidsinstanties en aan de betrokkenen zelf. Medische gegevens zijn namelijk beschermd via de wet- en regelgeving (zie hoofdstuk 8). Alleen wanneer gegevens in algemene zin worden gecommuniceerd kan dat groepsgewijs plaatsvinden. In veel gevallen zal voor deze methode worden gekozen als door het biomonitoringonderzoek duidelijk is geworden dat de blootstelling niet verhoogd was. De communicatie kan hierbij via tussenpersonen plaatsvinden, maar veelal zal hierbij de medisch milieukundig medewerker van de GGD een rol spelen.

Als gegevens tot één persoon zijn te herleiden en vooral wanneer vervolgbehandeling nodig is, kan de informatievoorziening het beste door de huisarts, behandelend specialist of bedrijfsarts worden uitgevoerd.

9.3 Duidelijkheid voor betrokkenen over aard en doel van onderzoek

Voordat het onderzoek van start gaat, worden alle deelnemers schriftelijk en zo mogelijk ook mondeling geïnformeerd over het doel van het onderzoek en ontvangen zij informatie over wat er van hen als deelnemer aan het onderzoek wordt gevraagd (zie Tabel 9.1). De deelnemers worden in de gelegenheid gesteld hierover vragen te stellen voordat zij een instemmingsverklaring ondertekenen. In deze verklaring wordt er ook op gewezen dat deelname aan het onderzoek vrijwillig is en op het recht van iedere deelnemer om zonder opgaaf van redenen de medewerking aan het onderzoek voortijdig te beëindigen.

Tabel 9.1 Checklist van onderwerpen waarover alle deelnemers aan een biomonitoring onderzoek geïnformeerd moeten worden (naar: Scheepers, 2009)

Onderwerp	Inhoud
Doel	Het doel van het onderzoek moet helder zijn.
Eindpunten	Alle eindpunten die binnen het onderzoek onderzocht worden, moeten worden gespecificeerd, waarbij duidelijk wordt welke relatie de eindpunten hebben met de doelstelling van het onderzoek.
Rol van deelnemers	Er wordt uitleg gegeven over wat er van de deelnemers aan het onderzoek gevraagd wordt. Hierbij wordt vermeld wanneer en hoe biologische materialen worden verzameld, hoe en wanneer vragenlijsten worden afgenomen en welke andere verzoeken aan de deelnemers worden gericht. Duidelijk wordt gesteld dat deelname geschiedt op basis van vrijwilligheid.
Privacy	De wijze waarop de privacy van de deelnemers tijdens en na afloop van de studie is gewaarborgd, wordt toegelicht. Als de data worden geanonimiseerd, wordt opgegeven wie de sleutel van de codering beheert en wie de biologische weefsels bewaart en voor welke tijdsduur. Ook wordt aangegeven welke randvoorwaarden gelden voor (eventueel) toekomstig gebruik van de biologische materialen of de uitkomsten van analyses (door derden).
Werving	De procedure voor werving van deelnemers wordt uiteengezet (met daarbij het gebruik van inclusie/exclusie criteria) en het gebruik van de instemmingsverklaring (informed consent) wordt toegelicht.
Uitkomsten	Uitleg over de wijze en het moment waarop de uitkomsten van het onderzoek beschikbaar komen. Het is van belang de deelnemers te informeren aan wie de uitkomsten beschikbaar worden gesteld en in welke vorm.
Compensatie	Uitleg over de voorzieningen die zijn getroffen om deelnemers te compenseren voor kosten die zij maken
Financiering	Specificatie welke partijen het onderzoek (mede)financieren.
Contact	Namen en contactgegevens van de onderzoeksleider en eventueel van een vertrouwenspersoon, als die bij de studie betrokken is.

9.4 Afspraken over terugkoppeling

Bij kleinschalige incidenten zal vooral het individuele zorgdoel reden zijn voor biomonitoring. De terugkoppeling zal daarom bij voorkeur individueel plaatsvinden. De huisarts of behandelend specialist kan hierbij een belangrijke rol spelen. De huisarts zal in ieder geval schriftelijk van de uitslag op de hoogte worden gebracht.

Rapportage op groepsbasis is mogelijk, bijvoorbeeld als afsluiting van het onderzoek. In deze rapportage zijn de uitkomsten van individuen niet te herleiden (anoniem).

9.5 Duidelijkheid over verwachtingen ten aanzien van de resultaten

De ervaring met het toepassen van biomonitoring is dat metingen in lichaamsvloeistoffen door de deelnemers aan het onderzoek vaak worden geassocieerd met metingen die betrekking hebben op 'gezondheid', terwijl het

inzicht van deskundigen meestal is dat biomonitoring vooral bruikbaar is in de context van het schatten van 'blootstelling'. Eventuele beperkingen in de bruikbaarheid en het gebruik van uitkomsten van biomonitoring moeten bij aanvang van het onderzoek aan de deelnemers liefst zowel schriftelijk als mondeling worden gecommuniceerd.

Als de uitkomst van het onderzoek is dat de blootstelling niet verhoogd is ten opzichte van de gekozen toetswaarde (zie hoofdstuk 7), dan is deze 'geruststellende' boodschap betrekkelijk gemakkelijk te formuleren. Wijzen de uitkomsten uit het onderzoek evenwel op een verhoging van de opname van stoffen die de gezondheid kunnen schaden, dan is het belangrijk vast te stellen hoe deze uitkomsten worden gecommuniceerd naar de deelnemers. Dit aspect van de communicatie moet goed worden overdacht voordat het onderzoek in gang wordt gezet. Vooral de relatie tussen de uitkomsten van biomonitoring en de relatie met het optreden van reversibele of irreversibele effecten op de gezondheid op korte of op langere termijn moet helder uiteengezet worden. Het gebruik van referentiewaarden kan hierbij behulpzaam zijn, maar ook als deze waarden niet beschikbaar zijn, is het mogelijk de uitkomsten in een context te plaatsen (zie hoofdstuk 6).

Gezondheidsonderzoek waaronder biomonitoring, moet altijd gepaard gaan met doeltreffende risicocommunicatie, vooral richting de betrokkenen/slachtoffers. Het moet helder zijn:

- wat de onzekerheden zijn. Het is belangrijk om aan te geven welke conclusies op basis van de meetresultaten te trekken zullen zijn, en welke niet;
- dat verhoogde concentraties niet altijd iets zeggen over de te ontwikkelen gezondheidseffecten (zowel op korte als op lange termijn);
- dat vanwege de Wet bescherming persoonsgegevens (WBP) geen individuele resultaten openbaar zullen worden gemaakt;
- als een persoon een hoge blootstelling heeft gehad, dit individueel met hem/haar wordt gecommuniceerd;
- dat niet altijd een op de stofgerichte behandeling beschikbaar is. Alleen voor heel specifieke vergiftigingen is een antidotum beschikbaar. Wel is er een mogelijkheid om eventuele ontstane gezondheidsproblemen symptomatisch te behandelen.

Ook als er op basis van de meetresultaten uit het milieu of op basis van modelberekeningen wel een verhoogd risico op gezondheidseffecten mogelijk is, maar er blijkt om bepaalde redenen geen biomonitoring mogelijk, dan vraagt dat een goede communicatie met de blootgestelde personen. De betrokkenen moeten dan goede uitleg krijgen dat het misschien wel wenselijk was om biomonitoring uit te voeren maar dat het niet mogelijk is. De reden daarvoor moet goed onderbouwd en duidelijk zijn.

10 Aanbevelingen

Bij kleinschalige chemische incidenten worden steeds vaker vragen gesteld over nut en noodzaak van de toepassing van biomonitoring. De richtlijn beoogt te ondersteunen bij de besluitvorming en de uitvoering van biomonitoring. Tijdens het opstellen van de richtlijn bleek echter regelmatig hoe weinig eigenlijk bekend is over inzet en behoefte aan biomonitoring bij incidenten in Nederland. Daarnaast bleken nog knelpunten over onder andere de gebrekkige beschikbaarheid van de benodigde informatie om te kunnen besluiten om biomonitoring toe te passen of na afloop te interpreteren. Ook bleek het lastig om een overzicht te krijgen van laboratoria die de analyses kunnen uitvoeren en mogelijk ook het geringe aantal laboratoria dat daartoe in Nederland in staat is. In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van enkele aanbevelingen op grond van de geconstateerde knelpunten.

- **Knelpunt:**
Weinig inzicht in inzet en behoefte aan biomonitoring bij chemische incidenten in Nederland.
Aanbeveling:
Het registreren van chemische incidenten waarbij biomonitoring is ingezet of is overwogen, de gegevens over de uitvoering en de uitkomsten en een analyse van de toegevoegde waarde van het onderzoek.
- **Knelpunt:**
Informatie over gezondheidseffecten/-klachten die tijdens het incident zijn ontstaan zijn vaak lastig verkrijgbaar omdat ze door betrokkenen niet worden gemeld of omdat ze bij verschillende instanties worden gemeld zodat ze niet centraal beschikbaar zijn (zie paragraaf 2.3).
Aanbeveling:
Tijdens een incident beschikbaar stellen van een centraal punt waar gezondheidseffecten/-klachten kunnen worden gemeld.
- **Knelpunt:**
Weinig ervaring van GAGS met het koppelen van gemelde gezondheidseffecten/-klachten aan chemische stoffen (zie paragraaf 3.1).
Aanbeveling:
Onderzoek naar informatie(bronnen) waarmee gegevens over gezondheidseffecten/klachten gekoppeld kunnen worden aan chemische stoffen en daarmee informatie kunnen geven over de aard van de blootstelling. Het beschikbaar stellen van de kennis van deze informatie(bronnen) aan GGD'en middels nascholing.
- **Knelpunt:**
Er is beperkte kennis van modellen die de opname, het transport door het lichaam en de uitscheiding van stoffen voorspellen. Met deze modellen kunnen ook concentraties van een biomarker in bloed, ademlucht en urine worden berekend
Juist in verschillende situaties met een steeds wisselend blootstellingsscenario en een korte of langere tijd tussen het incident en monsternamen is de richtinggevende hulp van bijvoorbeeld PBTK-modeling onmisbaar.
Aanbeveling:
Het organiseren van scholing over de toepassing van genoemde modellen.

- **Knelpunt:**
Het aantal chemische stoffen waarvoor in het publieke domein stofs specifieke gegevens (keuze biomarker, mogelijkheid van systemische opname en toxicokinetische gegevens) en informatie over monstername en analysemethode snel en eenduidig beschikbaar zijn, is beperkt (zie paragraaf 4.4).
Aanbeveling:
Uitbreiding of ontsluiting van het aantal stofprofielen voor stoffen waarover, naar aanleiding van chemische incidenten bij het NVIC, vragen worden gesteld en het opstellen van een Nederlands format voor BADS waarin de gegevens van de stofprofielen worden opgenomen.
- **Knelpunt:**
Het is lastig om een overzicht te krijgen van laboratoria die de analyses kunnen uitvoeren en mogelijk is ook het aantal laboratoria dat daartoe in Nederland in staat is gering.
Aanbeveling:
Onderzoek naar de stand van zaken wat betreft de analyselaboratoria die bij chemische incidenten een rol kunnen spelen bij de analyses en daarmee ook bij de keuze van de biomarker, het te onderzoeken medium en de eisen met betrekking tot monstername en -opslag.
- **Knelpunt:**
Het aantal toetswaarden voor biomarkers die toepasbaar zijn voor de algemene bevolking is beperkt. De meeste toetswaarden voor biomarkers zijn bepaald voor werknemers.
Aanbeveling:
Het opzetten van (pilot)onderzoeken om toetswaarden voor biomarkers af te leiden.
- **Knelpunt:**
Aan de uitvoering van biomonitoring zijn kosten verbonden en het is van tevoren meestal niet duidelijk wie als opdrachtgever optreedt. De korte tijd die beschikbaar is om tot besluitvorming voor biomonitoring te komen, maakt het meestal niet mogelijk om hierover van tevoren uitsluitsel te krijgen.
Aanbeveling:
Op gemeentelijk, regionaal of landelijk niveau maken van afspraken over de voorfinanciering van biomonitoringsinspanningen door de overheid in afwachting van besluitvorming over de betaling.

Informatiebronnen

Literatuur

Becker, K., S. Kaus, C. Krause, P. Lepom, C. Schulz, M. Seiwert, B. Seifert (1998) Band III: Human-Biomonitoring. Stoffgehalte in Blut und Urin der Bevölkerung in Deutschland. German Environmental Survey 1998, Vol. III: Human Biomonitoring. Pollutants in Blood and Urine of the German Population. Rapport te downloaden van: <http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit-e/survey/us98/bericht.htm>.

Becker, K., M. Müssig-Zufika, A. Conrad, A. Lüdecke, C. Schulz, M. Seiwert, M. Kolossa-Gehring (2008) German Environmental Survey for Children 2003/06 - GerES IV – Human Biomonitoring Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany. ISSN 1862-4340. Rapport te downloaden van http://www.umweltbundesamt.de/uba-info-medien-e/mysql_medien.php?anfrage=Kennummer&Suchwort=3355.

Berge, W. ten (2009) A simple dermal absorption model: derivation and application. Chemospher 75, pp. 1440-1445.

Bongers, S., N.A.H. Janssen, B. Reiss, L. Grievink, E. Lebret, H. Kromhout (2009) Challenges of exposure assessment for health studies in the aftermath of chemical incidents and disasters. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology. 18:341-359.

Boogaard, P.J., N.J. Sittert (1995) Biological monitoring of exposure to benzene: a comparison between S-phenylmercapturic acid, trans, trans-muconic acid, en phenol. Occupational Environmental Medicine. 52:611-620.

Boogaard, P.J. (2009) Biomarkers of the workplace and environment. In: B. Ballantyne, T. Marrs, T. Syversen (eds.) General and Applied Toxicology, 3rd edition, John Wiley and Sons, Chisester, UK., pp. 2759-2789.

Campbell, L., H.K. Wilson, A.M. Samuel, D. Gompertz (1988) Interactions of m-xylene and aspirin metabolism in man. Br J Ind Med 45:127-32.

CDC (2009) Fourth National Report on Human Exposure to Environmental chemicals. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.

Clewell, H.J., Y.M. Tan, J.L. Campbell, M.E. Andersen (2008) Quantitative interpretation of human biological monitoring data. Toxicol Appl Pharmacol. 231:122-133.

Crom WE (1994) Pharmacokinetics in the child. Environmental Health Perspectives. 102 (11):111-118.

Edwards, A.A., C. Lindholm, F. Darroudi, G. Stephan, H. Romm, J. Barquinero, L. Barrios, M.R. Caballin, L. Roy, C.A. Whitehouse, E.J. Tawn, J. Moquet, D.C. Lloyd, P. Voisin (2005) Review of translocations detected by FISH for retrospective biological dosimetry applications. Radiat Prot Dosimetry. 2005;113(4):396-402.

Elsman-Domburg, M.G., E.S.D. van Greuningen-Willemsen, E.F. Hall, H. Jans, H. Leenders, F. Woudenberg, N.E. van Brederode (2006) GGD-Richtlijn Risicocommunicatie. Utrecht: GGD Nederland.

Fidder, A., A.G. Huylst, D. Noort, R. de Ruiter, M.J. van der Schans, H.P. Benschop, J.P. Langenberg (2002) Retrospective detection of exposure to organophosphorus anticholinesterases: mass spectrometric analysis of phosphorylated human butyrylcholinesterases. *Chemical Research in Toxicology*. 15: 582-590.

Franssen, E.A.M., M.W.M.M. Ruijten, P.A. van der Meijden, W.J.E. Verra, C.J. IJzermans (2006) Handreiking gezondheidsonderzoek bij rampen. RIVM Rapportnummer 630941001, Bilthoven.

Gezondheidsraad (2001) Ongerustheid over lokale milieufactoren. Risicocommunicatie, blootstellingsbeoordeling en clusteronderzoek. Rapport nr. 2001/10. Gezondheidsraad, Den Haag.

Gezondheidsraad (2001) Normering van huidblootstelling op de werkplek. Rapport nr. 2001/28. Gezondheidsraad, Den Haag.

Gezondheidsraad (2003) Gezondheid en milieu: Mogelijkheden van monitoring. Rapport nr. 2003/13. Gezondheidsraad, Den Haag.

GGD Nederland & GHOR Nederland (2009) Model GGD Rampenopvangplan. GGD Nederland, Utrecht.

Grievink et al. 2007; intern document.

Hays, S.M. (2009) Development and Application of Biomonitoring Equivalents for Interpreting Biomonitoring Data in a Human Health Risk Context. Proefschrift Rijksuniversiteit Utrecht. ISBN: 978-90-393-5148-2.

Helm, J. van der (2005) Biomonitoring bij (kleine) chemische incidenten? Radboud Universiteit Nijmegen/hulpverleningsdienst Gelderland Midden.

Herbert, R., J. Moline, G. Skloot, K. Metzger, S. Baron, B. Luft (2006) World Trade Center disaster and the health of workers: five-year assessment of a unique medical screening program. *Environmental Health Perspectives*. 114(12):1853-11858.

Grievink, L., M. de Vries, C.J. IJzermans, P.G. van der Velden, B. van den Berg, D.A. Smilde-van den Doel (2007) Gezondheidsonderzoek na rampen. Vragenlijsten voor algemene en psychosociale gezondheid. RIVM Rapportnummer 630940006, Bilthoven.

Lioy, P.J., E. Pellizzari, D. Prezant (2006) The World Trade Center aftermath and its effects on health: understanding and learning through human-exposure science. *Environ. Sci. Technol.* 40(22):6876-85.

Loft, S., A. Fischer-Nielsen, I.B. Jeding, K. Vistisen, H.E. Poulsen (1993) 8-Hydroxydeoxyguanosine as a urinary biomarker of oxidative DNA damage. *J Toxicol Environ Health*. 1993 Oct-Nov;40(2-3):391-404.

NIOSH (1995) Report to Congress on Workers' Home Contamination Study Conducted Under The Workers' Family Protection Act (29 U.S.C. 671a). Cincinnati, OH: National Institute for Occupational Safety and Health, 1995.

Mennen, M.G., N.J.C. van Belle (2007) Emissies van schadelijke stoffen bij branden. RIVM-Rapport nr. 609021051/2007.

Meulenbelt, J., I. de Vries, J.C.A. Joore (1996) Behandeling van acute vergiftigingen. Praktische richtlijnen. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten/Diegem. ISBN: 90 313 2042 0.

Polhuijs, M., J.P. Langenberg, H.P. Benschop (1997) New method for retrospective detection of exposure to organophosphorus anticholinesterases: application of alleged sarin victims of Japanese terrorists. *Tox Appl Pharm.* 146:156-161.

Poulsen, H.E., S. Loft (1995) Early biochemical markers of effects: enzyme induction, oncogene activation and markers of oxidative damage. *Toxicology.* 101:55-64.

RIVM (2001) Vuurwerkkramp Enschede: Stoffen in bloed en urine; rapportage van het gezondheidsonderzoek [Firework Disaster Enschede: measurements of elements in blood and urine; Health Impact Assessment. Project Team Health Research Firework Disaster Enschede, RIVM Rapportnummer 630930003, Bilthoven,.

Roorda, J, W.A. van Stiphout, R.R. Huijsman-Rubingh (2004) Post-disaster health effects: strategies for investigation and data collection. Experiences from the Enschede firework disaster. *J Epidemiol Community Health.* 58: 982-987.

Scheepers, P.T.J., H. Jans, M. Ruijten, T. Smid (2007) *Praktijkgids Arbeidshygiëne – Incidenten met gevaarlijke stoffen: preparatie, interventie en gezondheidsonderzoek.* Kluwer, Alphen a/d Rijn, 180 pp.

Scheepers, P.T.J. (2009) Biomarkers of Exposure to Carcinogens. In: B. Ballantyne, T. Marrs, T. Syversen (eds.) *General and Applied Toxicology*, 3rd edition, John Wiley and Sons, Chisester, UK., pp 1841-1855.

Scheepers, P.T.J., J. Konings, G. Demirel, E.O. Gaga, R. Anzion, P.G.M. Peer, T. Dogeroglu, S. Ornektekin, W. van Doorn (2010) Determination of exposure to benzene, toluene and xylenes in Turkish primary school children by analysis of breath and by environmental passive sampling. *Sci Total Environ* 408(20):4863-4870.

Scheepers, P.T.J., P.M.J. Bos, J. Konings, N.A.H. Janssen, L. Grievink (2011) Application of biological monitoring for exposure assessment following chemical incidents: A procedure for decision making. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 21(3):247-261.

Schmid, O., W. Möller, M. Semmler-Behnke, G.A. Ferron, E. Karg, J. Lipka, H. Schulz, W.G. Kreyling, T. Stoeger (2009) Dosimetry and toxicology of inhaled ultrafine particles. *Biomarkers* 14(S1):67-73.

Trainor, M.T., P. Ridgway, R.W. Macbeth, A.J. Wilday, H.F. Balmforth (2006) Substance prioritisation for the development of EU Acute Exposure Toxicity Thresholds (AETLs). *J Hazardous Materials.* 133: 13-23.

TNO (2010) Chemiekaarten. Gegevens voor veilig werken met chemicaliën. 25^e editie 2010. TNO Kwaliteit van Leven. Sdu uitgevers, ISBN 978-90-12-58034-2.

VRM (2007) Interventiewaarden gevaarlijke stoffen 2007. Publicatie van: Ministerie van VRM.

Walter, F.G., R. Klein, R.G. Thomas (2008) Advanced HAZMAT life support (AHLS). Cyllabus AHLS. Held in Houten (NL). Also www.ahls.org.

WHO (1992) World Health Organisation Basic Documents. 39th ed. Geneva: WHO 1992.

WHO (2009) Manual for the public health management of chemical incidents. WHO report, ISBN 978 92 4 159814 9.

Wolterink, G., A.H. Piersma, J.G.M. van Engelen (2002) Risk assessment of chemicals: What about children? RIVM Rapport 613340005.

Zielhuis, R.I., P.T. Henderson (1986) Definition of monitoring activities and their relevance for the practice of occupational health. International Archives of Environmental Health. 57:249-257.

Suggestie voor handboek biomonitoring

Lauwerys, R.R., P. Hoet. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. Taylor & Francis, 2001, 3^e edition, London.

Websites

http://www.epa.gov/OEM/content/cameo/aloha.htm	Website vanwaar rekenmodel ALOHA gratis kan worden gedownload.
http://www.biomonecs.de/forms.htm	Stofdocumenten met specifieke informatie over biomonitoring
http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp	Toxicologische profielen van schadelijke stoffen
http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/humanhealth.htm	Website waar AEGL-waarden gevonden kunnen worden. AEGL-waarden dienen als basis voor de Nederlandse Interventiewaarden: VRW, AGW en LBW.
http://www.milieu-en-gezondheid.be/nieuwsbrief/biomonitor%2019/biomonitor%2019%20home.html	Nieuwsbrief 'de biomonitor'
http://www.milieu-en-gezondheid.be/Luik21case%20studies.html	Achtergrondwaarden en beschrijving van casussen waarbij biomonitoring is toegepast.

http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport.pdf	Vierde rapport van het programma NHANES (Amerika). Bevat veel achtergronddata van een jarenlange grootschalig monitoring onderzoek.
http://www.dguv.de/ifa/de/gestis/stoffdb/index.jsp	GESTIS database on hazardous substances. Database met o.a. gezondheidkundige informatie over chemische stoffen.
http://www.biomonitoringinfo.org/	Informatie over biomonitoring Arbeidshygiëne.
www.ccmo-online.nl	Informatie over de bescherming van proefpersonen door Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO).
www.VROM.nl	Alle rapporten onder verantwoordelijkheid van het Ministerie van VROM uitgegeven.
http://wetten.overheid.nl/	Informatie over wet- en regelgeving.
http://www.AHLS.org	Informatie over cursus Advanced Hazmat Life Support.
http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit-e/publikationen/index.htm#us	Bron voor rapporten GerES. Duitse database met resultaten van bevolkingsonderzoek. Metingen van verschillende stoffen in bloed en urine.
http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport.pdf .	Bron voor rapporten NHANES. Database met resultaten van bevolkingsonderzoek. Resultaten te gebruiken als normaalwaarde.
http://webwiser.nlm.nih.gov/	Homepage van WEBWISER. Database met mogelijkheid tot het zoeken van potentiële stoffen na het invoeren van (specifieke) klachten. Kan richtinggevend zijn bij onbekende oorzaak.
http://biade.itrust.de/biaen/?Recherche=open+Englisch+version	Website voor toegang tot GESTIS. Bevat stofdata te vergelijken met Chemiekaartenboek.
http://www.healthandsafety.nl	Nieuwsflitsen van het RIVM.

http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit-e/survey/index.htm	Website waar rapporten te vinden zijn van het German Environmental Survey (GerES).
---	--

Betrokken instanties

Bereikbaarheid NVIC

24-uur bereikbaar op: 030-2748888

Bereikbaarheid RIVM-cGM (en Expertgroep)

Tijdens kantooruren: 030-2743120

Buiten kantooruren: 030-2749111

Buiten kantooruren loopt de vraag via de coördinator van de Milieu Ongevallen Dienst, deze is op de hoogte van het Semafoonnummer van de dienstdoende piketfunctionaris.

Definities

Alarmeringsgrenswaarde (AGW)	De concentratie van een stof waarboven irreversibele of andere ernstige gezondheidsschade kan optreden door directe toxische effecten bij een blootstelling van één uur (VROM, 2007).
Biomonitoring	Het gestandaardiseerd (en herhaald) verzamelen, voorbereiden, opslaan en analyseren van biologische weefsels (bijv. bloed) en uitscheidingsproducten (bijv. urine en ademlucht) met het doel de inwendige blootstelling aan een lichaamsvreemde stof vast te stellen door analyse van de uitgangsstof en/of een product van biotransformatie (Scheepers et al., 2011).
Biomarker van blootstelling*	Een biomarker die direct gerelateerd is aan de externe blootstelling.
Gezondheid	De toestand van volledig lichamelijk, geestelijk en sociaal welzijn, en niet alleen de afwezigheid van ziekte (WHO, 1992).
Individueel zorgdoel	De verbetering van de individuele gezondheid met als doel de zorg en behandeling van individuele getroffen en te optimaliseren (Franssen et al., 2006).
Interne blootstelling*	De concentratie van een stof in bloed of urine. Het geeft de mate weer waarin een stof is opgenomen door het lichaam en in de bloedbaan terecht is gekomen. Deze waarde is direct gerelateerd aan systemische effecten.
Levensbedreigende waarde (LBW)	De concentratie van een stof waarboven mogelijk sterfte of een levensbedreigende aandoening door toxische effecten kan optreden binnen enkele dagen na een blootstelling van één uur (VROM, 2007).
Systemische opname*	Het gehele lichaam (= systeem) betreffende. De opname van stoffen via een bepaalde route in het lichaam die via de bloedbaan bij de diverse organen en weefsels terechtkomen.
Toxidroom	Een combinatie van klachten en symptomen die indicatief is voor vergiftiging door een specifieke groep van schadelijke stoffen (Walter et al., 2008).
Voorlichtingsrichtwaarde (VRW)	De concentratie van een stof die met grote waarschijnlijkheid door het merendeel van de blootgestelde bevolking hinderlijk wordt waargenomen of waarboven lichte, snel reversibele gezondheidseffecten mogelijk zijn bij een blootstelling van één uur. Vaak is dit de concentratie waarbij blootgestelden beginnen te klagen over het waarnemen van de blootstelling (VROM, 2007).

* geen bron gevonden.

Afkortingen

AAS	Atomic Absorption Spectrometry
AGW	Alarmerings Grenswaarde
AHLS	Advanced Hazard Life Support
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BADS	Biomonitoring Application Data Sheet
BLV	Biological Limit Value
CALUX	Chemical-activated luciferase gene expression
CBRNE	Chemisch, biologisch, radiologisch, nucleair en explosief
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
cGM	Centrum voor Gezondheid en Milieu
CGOR	Centrum voor Gezondheidskundig Onderzoek bij Rampen
EPA	Environmental Protection Agency
GAGS	Gezondheidskundig Adviseur Gevaarlijke Stoffen
GC-MS	Gasschromatography – Mass-spectrometry
GHOR	Geneeskundige HulpverleningsOrganisatie in de Regio (tot 1-10-2010 stond de afkorting voor Geneeskundige Hulpverlening bij Ongevallen en Rampen)
GOR	Gezondheidsonderzoek bij Rampen
GRIP	Gecoördineerde Regionale InzetbestrijdingsProcedure
GROP	GGD Rampenopvangplan
IZB	Infectieziektenbestrijding
IARC	International Agency on Research for Cancer
LBW	Levensbedreigende Waarde
LS-MS	Liquidchromatography – Mass-spectrometry
LOD	Limit of Detection
LOQ	Limit of Quantification
METC	Medisch Etische Toetscommissie
MMT	Mobiel Medisch team
MOD	Milieu Ongevallen Dienst
MPL	Meetplan Leider (brandweerfunctie)
MRL	Maximum Risk Level
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risico
NVIC	Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum
OvD-G	Officier van Dienst-Geneskundig
PBPK	physiology-based pharmacokinetic
POG	Preventieve Openbare Gezondheidszorg
POP	Persistent Organic Pollutant
PSH	Psychosociale hulp bij rampen
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
ROGS	Regionaal Officier Gevaarlijke Stoffen
RRGS	Register Risicosituaties Gevaarlijke Stoffen
SEH	Spoed Eisende Hulp
Slo	Slachtoffer
VRW	Voorlichtings Richtwaarde
WBP	Wet bescherming persoonsgegevens
WGBO	Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst
WMO	Wet maatschappelijke ondersteuning
WPG	Wet Publieke Gezondheid
Wvr	Wet Veiligheidsregio's

Geraadpleegde deskundigen

Dr. C.J.M. van den Bogaard, arts Maatschappij en Gezondheid - medisch milieukundige. VROM-Inspectie, Den Haag.

Drs. M. Drijver, arts Maatschappij en Gezondheid - medisch milieukundige. GGD Rotterdam-Rijnmond, Rotterdam.

Dr. Ir. L. Grievink, epidemioloog. Centrum voor Bevolkingsonderzoek, RIVM, Bilthoven.(vanaf 1 mei 2010).

Dr. Ir. G.A. Heussen, RAH ERT. Arbo Unie, Expert Centre for Chemical Risk Management, Harderwijk.

Drs. H.W.A. Jans, arts Maatschappij en Gezondheid - medisch milieukundige, chemicus, GAGS. Jans Consultancy Gezondheid en Milieu, Nijmegen.

Dr. Ir. F.J. Jongeneelen, IndusTox Consult, Universitair Bedrijven Centrum, Nijmegen.

Dr. Ir. M Ruijten, ERT. CrisisTox Consult, Openbare Gezondheid en Crisisbeheersing, Gouda.

Drs. I. de Vries, internist en toxicoloog. NVIC, Universitair Medisch Centrum, Utrecht.

Mr. R.J. Terwiel. Juridisch secretaris Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, Den Haag.

Samenstelling werkgroep

Penvoerder

Dr. M.L. Eggens, Gezondheidskundig milieuadviseur, GAGS, toxicoloog. GGD Groningen, Groningen.

Werkgroepleden

Ir. P.M.J. Bos, Risicobeoordelaar chemische stoffen. Centrum voor Stoffen en Integrale Risicoschatting, RIVM, Bilthoven.

Dr. Ir. L. Grievink, projectleider gezondheidsonderzoek bij rampen, epidemioloog. Centrum Gezondheid en Milieu, RIVM, Bilthoven. (tot 1 mei 2010).

Drs. N.J. Nijhuis, Senior adviseur milieu en gezondheid, toxicoloog, GAGS. GGD Amsterdam, Amsterdam.

Dr. Ir. P.T.J. Scheepers, universitair hoofddocent, toxicoloog, arbeidshygiënist, GAGS. UMC St Radboud, Nijmegen.

Drs. D.H.J. van de Weerd, arts Maatschappij en Gezondheid - medisch milieukundige, toxicoloog, GAGS. Veiligheids- en Gezondheidsregio Gelderland-Midden, Arnhem.

Drs. Ing. A.D. Wientjes, Milieugezondheidskundige. Bureau Gezondheid, Milieu en Veiligheid GGD'en Brabant/Zeeland, 's-Hertogenbosch.

Dr. I. van der Woude, senior beleidsmedewerker onderzoek en risicobeoordeling, toxicoloog, GAGS. Veiligheidsregio Rotterdam-Rijnmond. Rotterdam.

Coördinator

Drs. N.E. van Brederode, arts Maatschappij en Gezondheid - medisch milieukundige. Centrum Gezondheid en Milieu, RIVM, Bilthoven.

Bijlage 1 Doelen gezondheidsonderzoek

Bij gezondheidsonderzoek waaronder biomonitoring kunnen vier doelen worden onderscheiden. In het rapport 'Handreiking gezondheidsonderzoek bij rampen' wordt hier op ingegaan (Franssen et al., 2006).

1. Individueel zorgdoel

Hieronder wordt verstaan de verbetering van de individuele gezondheid met als doel de zorg en behandeling van individuele getroffenen te optimaliseren. Hierbij gaat het om het vaststellen van mogelijke blootstelling in relatie tot gezondheidseffecten en de rapportage hierover, evenals vervolgacties op individueel niveau (Franssen et al., 2006).

Eigenschappen van onderzoek met individueel zorgdoel:

- a. Vier vragen kunnen worden beantwoord:
 - Kan opname van de (potentieel) schadelijke ontsnapte stof in het lichaam worden aangetoond of uitgesloten?
 - Kan de blootstelling gerelateerd worden aan de eventueel gemelde gezondheidsklachten?
 - Is een specifieke behandeling noodzakelijk en mogelijk?
 - Zijn er nog gezondheidseffecten op lange termijn te verwachten?
- b. Omstandigheden die het belang van biomonitoring bij individueel zorgdoel kunnen versterken.
 - Er zijn meerdere blootstellingsroutes mogelijk.
 - Er zijn meerdere bronnen die (kunnen) bijdragen.
- c. Zowel onderzoek als terugkoppeling van de resultaten vindt plaats op individueel niveau.
- d. Voor het uitvoeren van het individuele zorgdoel is geen toetsing van het onderzoek door een medisch-ethische commissie nodig. Het valt immers onder de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WBG0; zie paragraaf 7.2).
- e. Het onderzoek kan op elk moment plaatsvinden, zowel in de repressieve (acute) fase van een incident als na afschaling, dat wil zeggen tijdens de nazorg.
- f. Biomonitoring met een individueel zorgdoel is vooral nuttig of noodzakelijk onder voorwaarden, zoals mogelijke hoge blootstelling, meerder bronnen en/of melding/vaststelling van gezondheidsklachten/effecten. Daarnaast moet worden voldaan aan de overige voorwaarden voor biomonitoring zoals die in hoofdstuk 4 en 5 van deze richtlijn worden besproken.
- g. De omvang van de te onderzoeken groep is veelal klein.
- h. Het onderzoek vindt plaats in een reguliere arts-patiënt relatie, eventueel geïnitieerd, geadviseerd en begeleid door de GAGS/MMK.

2. Volksgezondheid doel

Hieronder wordt verstaan de optimalisatie van (publieke) gezondheid met als doel de zorg en behandeling van getroffenen op populatieniveau te optimaliseren. Hierbij gaat het om het verkrijgen van inzicht in (het beloop van) te verwachten gezondheidsproblemen om zo een goede

afstemming mogelijk te maken tussen vraag en aanbod van (na)zorg (Franssen et al., 2006).

Eigenschappen van onderzoek met als doel de publieke gezondheid

- a. Hierbij gaat het om de vraag over de opgetreden of te verwachten gezondheidsproblemen (wat heeft een incident betekend voor de betrokkenen) om zo een goede afstemming mogelijk te maken tussen vraag en aanbod van (na)zorg.
- b. Het onderzoek en de terugkoppeling vinden op populatieniveau plaats.
- c. Voor het uitvoeren van het volksgezondheidsdoel kan toetsing van het onderzoek door een medisch-ethische commissie worden overwogen maar is niet verplicht.
- d. Biomonitoring is alleen nuttig of noodzakelijk onder voorwaarden, zoals mogelijke hoge blootstelling, meerdere bronnen of melding/vaststelling van gezondheidsklachten/effecten.
- e. Dergelijk onderzoek wordt vaak pas overwogen als de omvang van de te onderzoeken groep vrij groot is, veelal groter dan strikt noodzakelijk voor het individuele zorgdoel. Bij een grote groep kan echter individueel onderzoek worden aangeboden aan een bepaalde groep betrokkenen, dus met een individueel zorgdoel. De op individueel niveau verzamelde gegevens kunnen (na toestemming) voor beide doelen worden gebruikt (MOVB).

3. Wetenschappelijk doel

Het doel is het verzamelen van (nog niet bestaande kennis) over het ontstaan en het vóórkomen van rampgerelateerde aandoeningen en over de mogelijke, nog niet bekende, effecten op de gezondheid van blootstelling aan (milieu)schadelijke factoren tijdens een ramp. Hieronder vallen ook het identificeren van risicofactoren of beschermende factoren die samenhangen met het wel/niet ontwikkelen van gezondheidsproblemen. Deze informatie is bruikbaar bij toekomstige rampen, het kan er aan bijdragen dat getroffen en in de toekomst gerichter geholpen kunnen worden. Met dit doel kan gezondheidsonderzoek ook aspecten omvatten die niet direct nut hebben voor de getroffen van de actuele ramp (Franssen et al., 2006).

Eigenschappen van onderzoek met een wetenschappelijk doel:

- a. Hierbij is het primaire doel niet het welzijn van de betrokkenen maar het welzijn van mogelijk blootgestelden bij een ramp in de toekomst. De resultaten worden niet teruggekoppeld met de onderzochte groep, in ieder geval niet met het oog op behandeling of zorg.
- b. De omvang van de te onderzoeken groep is veelal groot vanwege de noodzakelijke statistische toetsing.
- c. Goedkeuring door een medisch-ethische commissie is verplicht, want het onderzoek valt onder de WMO.

4. Maatschappelijk-politieke doel

Bij dit doel gaat het om een reactie op vragen, zorgen en pressie in de getroffen gemeenschap en/of politiek. Vaak speelt politieke, maatschappelijke en professionele druk hierbij een rol. Maatschappelijk-politieke redenen voor een gezondheidsonderzoek zijn bijvoorbeeld: het voorkomen van het toeschrijven van gezondheidsklachten aan de ramp,

het tonen van een pro-actieve zorgzame houding van overheid en (h)erkenning van getroffen en (Franssen et al., 2006).

Eigenschappen maatschappelijk-politieke doel

- a. Hierbij gaat het om erkenning van problematiek door druk vanuit de bevolking en/of media.
- b. Onderzoek is ook nuttig als er niet wordt voldaan aan voorwaarden, zoals mogelijke hoge blootstelling, meerdere bronnen of melding/vaststelling van gezondheidsklachten/effecten.
- c. Goedkeuring door een medisch-ethische commissie is raadzaam maar niet verplicht.

Bijlage 2 Toestemmingsverklaring

TOESTEMMINGSVERKLARING

Voorletters _____ Achternaam _____

Straat/huisnummer _____

Postcode _____ Woonplaats _____

Geboortedatum (dag/maand/jaar) _____

Naam huisarts _____

Ik verklaar dat ik vrijwillig deelneem aan het onderzoek ☐ ja ☐ nee

Ik ben bereid bloed af te laten nemen ☐ ja ☐ nee

Ik ben bereid urine af te staan ☐ ja ☐ nee

Ik ben bereid vragenlijsten over mijn gezondheid en blootstelling in te vullen ☐ ja ☐ nee

Ik wil bericht krijgen over de uitslag van het onderzoek ☐ ja ☐ nee

Ik geef toestemming de onderzoeksgegevens aan mijn huisarts door te geven ☐ ja ☐ nee

Ik geef toestemming aan de arts om mij opnieuw te benaderen voor een eventueel vervolgonderzoek ☐ ja ☐ nee

Datum (dag/maand/jaar) _____

Handtekening deelnemer
(ouder dan 12 jaar)

Handtekening ouder/voogd
(indien deelnemer jonger dan 16 jaar)

Bijlage 3 Stofprofielen van vijftien stoffen, selectiecriteria en belangrijkste kenmerken

Voor het adviseren over een eventueel nader uit te voeren blootstellingsonderzoek met behulp van biomonitoring zijn door het cGM voor vijftien stoffen profielen opgesteld (Scheepers et al., 2011; zie Tabel 1). Dit ter ondersteuning van de GAGS en het cGM bij advisering over biomonitoring als onderdeel van gezondheidsonderzoek. De keuze voor juist deze vijftien (chemische) stoffen is deels gebaseerd op het Register Risicosituaties Gevaarlijke Stoffen (RRGS), en is aangevuld met belangrijke componenten uit industriële emissies en branden (acroleïne, blauwzuur, zeswaardig chroom in chromaten, PAK en dioxine). Vier van de stoffen (acrylonitril, ethyleenoxide, waterstoffluoride en waterstofsulfide) zijn eerder in Europees verband als prioritaire stoffen aangeduid (Trainor et al., 2006). De stofprofielen geven informatie over de identiteit, het voorkomen, de fysisch-chemische-, toxicokinetische- en toxicodynamische eigenschappen van elk van deze stoffen. In Tabel 2 staan de belangrijkste kenmerken van biomarkers voor de in Tabel 1 genoemde vijftien meest relevante schadelijke stoffen (Scheepers et al., 2011).

Tabel 1 Selectie van vijftien stoffen waarvoor de haalbaarheid van het uitvoeren van biomonitoring is vastgesteld na een incident met chemische stoffen (Bron: Scheepers et al., 2011; VROM, 2007)

Verbinding	AGW (mg/m ³)	Effecten bij blootstelling op AGW niveau (als de stof geen AGW heeft is de toxiciteit in algemene termen omschreven)	Aantal locaties ^a
Acroleïne	0,5	Irritatie	3
Acrylonitril	50	Irritatie; reprotoxiciteit	23
Arseen en arsine	1	Buikpijn, overgeven en diaree, vasculaire shock; hemolyse (arsine)	3
Benzeen Benzine	500 1000	Neurotoxiciteit	514
Cadmium	-	Acute chemische pneumonitis en oedeem; misselijkheid, overgeven en buikpijn	-
Chroomtrioxide en Chroom(VI)zuur	-	Sterke irritatie en ontstekingen van huid en luchtwegen; irritatie van maag-darmstelsel, overgeven, diaree, acute nierschade	13
Dioxine, TCDD	-	Chloracne, immunologische effecten; meervoudige effecten als gevolg van enzyminductie	-
Ethyleenoxide	100	Sterke irritatie van huid en luchtwegen, longoedeem, neurotoxiciteit en reprotoxiciteit	11
Waterstof - en kaliumcyanide	10	Remming van zuurstofmetabolisme met als gevolg het falen van het centraal zenuwstelsel en hart	7
Waterstoffluoride	20	Irritatie, hartfalen (cardiogene shock)	15
Methylbromide	200	Irritatie	3
PAK	-	Fototoxiciteit, mutageniteit	-
Styreen	1000	Irritatie; neurotoxiciteit	16
Tolueen	1000	Neurotoxiciteit, spierzwakte	60
Xylenen	1000	Irritatie; neurotoxiciteit	23

^a Aantal locaties waar betreffende stoffen in Nederland zijn opgeslagen of gebruikt (gebaseerd op de RRGS registratie van 2008).- niet gerapporteerd.

Tabel 2 Belangrijkste kenmerken van biomarkers voor een selectie van de vijftien meest relevante schadelijke stoffen (Bron: Scheepers et al., 2011)

Substance	Biomarkers	Half life (h)	Measuring principle	LOD (µg/L)	LOQ (µg/L)
Acrolein	3-hydroxypropyl-mercapturic acid	>14 days ¹	LC-MS/MS	-	0.9
Acrylonitrile	N-2-cyanoethylene valine adducts in blood	74 days ²	GC-MS	2 pmol/g globin	-
	2-cyanoethylmercapturic acid (CEMA) in urine	7-9	GC-FID	-	1
	Thiocyanate in urine	2.7 ± 1.1 days ²	GC-MS	-	1
Arsenic and Arsine	Total As in urine	38 days ²	ICP-MS	0.006	0.02
	Inorganic As III and As V in urine	38 days ²	ICP-MS	0.03	0.1
Benzene and gasoline	Benzene in exhaled air	15 ²	GC-FID	0.1	1
	Benzene in whole blood	8	GC-MS	0.5	1.0
	S-phenylmercapturic acid	45 ± 4 ²	GC-MS	-	1
	Trans,trans-muconic acid	5.1 ± 2.3 ²	HPLC-UV	-	25
Cadmium	Cadmium in urine	10-20 years	ICP-MS	0.01	0.03
			GF-AAS	-	0.1
	Cadmium in whole blood	7.4-16.0 years ²	ICP-MS	0.03	0.09
Chromium trioxide + Chromic VI acid ^a	Chromium in urine	730 days ^{2,4}	ICP-MS	0.02	0.06
			GF-AAS	-	0.3
	Chromium in RBCs	126 days ^{2,4}	GF-AAS	-	0.6
	Chromium in plasma	3-5 years ^{2,4}	GF-AAS	-	0.2
Dioxine, TCDD	TCDD in whole blood	0.4 (0.36-0.43) years (children) 7.8 (5.8-9.7) years (adults) ²	HRGC-HRMS	1 pg/g lipid	-
	TCDD in breast milk	~0.5-1 year	HRGC-HRMS	-	1 pg/g lipid

(Vervolg stoffenlijst)

Substance	Biomarkers	Half life (h)	Measuring principle	LOD (µg/L)	LOQ (µg/L)
Ethylene oxide	Hydroxyethyl-mercapturic acid in urine	< 5 h ²	LC-MS	-	0.5
	N-2-hydroxyethylene-valine globin adduct	< 126 days ³	GC-MS	1.8 pmol/g globin	
Hydrogen cyanide and potassium cyanide	Cyanide in whole blood	1.14 (95% CI 0.84-1.80)	GC-NPD	-	0.7
			GC-MS	20	50
	Cyanide in serum	2.7 ± 1.1 days ²	GC-ECD	50	-
	Thiocyanate in urine	(see serum)	HPLC-UV		
Hydrogen fluoride	Fluoride in urine	15-18 ²	GC-MS	500	-
	Fluoride in plasma	5.78 ²	ISEFIA	3.0	-
	Fluoride in whole blood	(see plasma)	GC-MS	500	-
Methyl bromide	Bromide in urine	10.5-14 days ²	GC-ECD	10	-
	Bromide in serum	10-12 days ²	ICP-MS	20	-
	Bromide in plasma	10-12 days ²	ICP-MS	5	-
			ICP-MS	52	-
	Bromide in whole blood	12 days	ICP-MS	1.5	5
	S-methylcystein albumin adducts	20 days	HPLC-PC-Flu	200 fmol/g	-
	S-methylcystein Hb adducts	126 days	HPLC-PC-Flu	200 fmol/g globin	-
Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH)	1-hydroxypyrene in urine	17 days ²	HPLC-Flu	2	-
			GC-MS	0.1	0.2
Styrene	Styrene in whole blood	13.0	SPME-GC-MS	0.030	-
			GC-MS	0.5	1.0
	N-(1-hydroxy-2-phenyl-ethyl) valine Hb adducts	126 days	GC-MS	1 pmol/g globin	
	Mandelic acid in urine	17-25	GC-FID	-	10,000
	Phenyl glyoxylic acid (PGA) in urine	11	GC-FID	-	1,000
Toluene	Toluene in exhaled air	18.7 ²	GC-FID	0.1	1
	Toluene in whole blood	21.2 ²	GC-MS	0.5	1.0
	Hippuric acid in urine	7.3 ± 3.8 ²	HPLC-UV	2,000	-
			GC-FID	-	1,000
	Ortho-cresol in urine	7.4 ± 2.3 ²	GC-MS	5	
Xylene	Xylene in exhaled air	20 ²	GC-FID	0.1	1
	Xylene in whole blood	20 ²	SPME GC-MS	50	-
			GC-MS	0.5	1.0
	Methylhippuric acid in urine	30.1 (range 16.1-48.4) ²	HPLC-UV	10,000	-

¹ 78% of initial level still detected in smokers, four weeks after cessation of smoking.

² Longest reported terminal half life of excretion as determined in humans.

³ Longest reported terminal half life of excretion as determined in experimental animals.

⁴ Determined in workers inhaling welding fumes.

Bijlage 4 Stofprofielen van vijftien stoffen

(Bron: Scheepers et al., 2011)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring of acrolein

Identity

Name (parent)	Acrolein
UN number	1092
CAS number	107-02-8
Intervention value (AGW in mg/m ³)	1
Structure	C ₃ H ₄ O

Occurrence

Chemical state (at 20 °C)	Liquid
Physical appearances	Colorless or yellowish liquid, with a acrid, pungent odor.
Industrial products	Acrolein is used in the preparation of polyester resin, polyurethane, propylene glycol, acrylic acid, acrylonitrile, and glycerol. Acrolein is formed during the incomplete combustion of organic materials, tobacco smoke and the burning of fat containing foods.

Physicochemical properties

Molecular weight	56.1
Vapor pressure (mbar at 20 °C)	293
Octanol/water partition coefficient (log Po/w)	-0.01 [1]
Water solubility (in mg/L at 25 °C)	20.6

Toxicokinetics (parent)

Uptake by inhalation	In anesthetized dogs, exposed for 1 – 3 minutes to concentrations of 400 – 600 mg/m ³ at ventilation rates of 6–20 respirations/minute absorption was 80–85% of the administered dose. Retention was independent of the respiratory rate. The author estimated that only about 20% of the inhaled dose reached the lower respiratory tract [2]. In mice exposed to a concentration of 2.5 mg/m ³ acrolein for 10 minutes, the upper respiratory uptake was estimated to be >92 % [3].
Uptake by skin absorption	The extent of skin absorption of acrolein is not know. Effects of dermal absorption of acrolein are restricted to the exposed region due to the high reactivity of acrolein, cited in ATSDR [4].
Uptake via gastrointestinal tract	Rats administered oral doses of 2.5 or 15 mg/kg [2,3- ¹⁴ C]acrolein: doses of 2.5 mg/kg were extensively absorbed, only 12–15% of the initial dose was found in the feces. In the high-dose Group (15 mg/kg), 28–31% of the initial dose was recovered from feces [5].
Distribution	Tissue distribution of acrolein is limited. Similar levels of [2,3- ¹⁴ C]acrolein in the kidney, spleen, lungs, blood, liver, fat, adrenal glands, and ovaries of rats sacrificed 168 h after dosing [5].
Metabolism	Conjugation of acrolein with glutathione [5].
Excretion via lungs	Excreted mostly as CO ₂ : in rats exposed to [2,3- ¹⁴ C]acrolein by oral gavage or i.v.-dosing 26 – 31% of radioactivity was exhaled as CO ₂ [5].
Excretion via urine	Predominant excretion route: in rats exposed to [2,3- ¹⁴ C]acrolein by oral gavage or i.v.-dosing 36% - 69% of radioactivity was excreted in urine [5].
Excretion via feces	Minor excretion route: in rats exposed to [2,3- ¹⁴ C]acrolein by i.v.-dosing, 1-2% of radioactivity was excreted in feces [5].

Toxicodynamics

Mechanisms of toxicity	Acrolein is a potent irritant. Inhalation of acrolein can cause: irritation of the nose, throat and lungs, pulmonary edema, lung hemorrhage, and death [2].
------------------------	--

Acrolein (26.02.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

	Oral acrolein exposure may result in gastrointestinal discomfort, vomiting, and stomach ulceration and/or hemorrhage [2]. Dermal exposure to acrolein vapors or liquids may cause stinging of the eyes, lacrimation, and reddening, ulceration, or necrosis of the skin (10% acrolein solution) [2].
Classifications for carcinogenicity	IARC-classification: group 3 [6].
Classifications for reprotoxicity	There is no evidence that inhaled acrolein is a reproductive/developmental toxicant. Developmental effects were not observed in animals independent of maternal toxicity [2, 7].
Classifications for sensitizing properties	Skin sensitizer and weak sensitizer to airways (astma).

Acrolein (26.02.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring

Biomarkers	3-hydroxypropylmercapturic acid (3-HPMA) in urine
Molecular weight	221.3
Involved enzymatic metabolism	Glutathione- S-transferase
Biological material	Urine
Type of sample	Spot urine, 24-hour urine
Sampling strategy	< 24 h
Excretion pattern	Half-life of acrolein in urine 20 minutes [8]
Materials	Not reported
Transportation	Not reported
Storage	-20°C [9]
Stability	Not reported
Measurement principle	LC-APCI-MS/MS-SRM [10] HPLC-MS/MS [9, 11, 12] LC-MS-MS [13]
Aliquot for 1 analysis	1 mL [11] 0.2 mL [10] 2 mL [9]
Pretreatment	Solid phase extraction
Limit of quantification	LOD: 5 µg / L (HPLC-MS/MS) [9] LOD: 6 µg/ L (HPLC-MS/MS) [12] LOQ: 50 µg/ L urine (HPLC-MS/MS) [11] LLOQ (lower limit of quantification): 35 µg / L (LC-MS/MS) [13] Estimated LOQ: 0.9 µg/L (LC-APCI-MS/MS-SRM) [10]
Recommended adjustments	Creatinine
Preferred units for expression of results	nmol / g of creatinine
Conversion factor	1 mg / g of creatinine = 0.51 mmol / mol creatinine
Biological exposure value US	n/a
Biological exposure value Germany	n/a
Background values	200 – 800 µg/24 h (non-smokers) [12] 1200 – 2800 µg/24 h (smokers) [12] Median: 683 pmol/mg of creatinine (non-smokers) [10] Median: 2900 pmol/mg of creatinine (smokers) [10]
Possible confounders	Acrolein is formed during the heating of fatty food Smoking, passive smoke, traffic. Natural ingredient in several foodstuffs. Use of the drug cyclophosphamide. Acrolein is formed endogenously as a product of lipid oxidation and the metabolism of α-hydroxyamino acids [2]. Other compounds also metabolize to 3-HPMA (e.g. allylamine, allyl halides, and allyl alcohol and ester).

References

1. Bodar CWM (2008)Environmental risk limits for acrolein. Letter report no. 601782010/2008, RIVM, Bilthoven (<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601782010.pdf>)
2. Faroon O, Roney N, Taylor J, Ashizawa A, Lumpkin M, Plewak D. Acrolein health effects. Toxicol Ind Health. 2008 Aug;24(7):447-90.
3. Morris JB, Symanowicz PT, Olsen JE, Thrall RS, Cloutier MM, Hubbard AK. Immediate sensory nerve-mediated respiratory responses to irritants in healthy and allergic airway-diseased mice. J Appl Physiol. 2003 Apr;94(4):1563-71.
4. ATSDR. Toxicological profile for acrolein. 2007.
5. Parent RA, Caravello HE, Sharp DE. Metabolism and distribution of [2,3-14C]acrolein in Sprague-Dawley rats. J Appl Toxicol. 1996 Sep-Oct;16(5):449-57.
6. IARC. Agents reviewed by the IARC monographs, volumes 1-99. 2008 12-05 [cited; Available from:]
7. EPA. Interim acute exposure guideline levels (AEGs): Acrolein. 2005.

Acrolein (26.02.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

8. Wagner T, Heydrich D, Jork T, Voelcker G, Hohorst HJ. Comparative study on human pharmacokinetics of activated ifosfamide and cyclophosphamide by a modified fluorometric test. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1981;100(1):95-104.
9. Schettgen T, Musiol A, Kraus T. Simultaneous determination of mercapturic acids derived from ethylene oxide (HEMA), propylene oxide (2-HPMA), acrolein (3-HPMA), acrylamide (AAMA) and N,N-dimethylformamide (AMCC) in human urine using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2008 Sep;22(17):2629-38.
10. Carmella SG, Chen M, Zhang Y, Zhang S, Hatsukami DK, Hecht SS. Quantitation of acrolein-derived (3-hydroxypropyl)mercapturic acid in human urine by liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry: effects of cigarette smoking. *Chem Res Toxicol.* 2007 Jul;20(7):986-90.
11. Mascher DG, Mascher HJ, Scherer G, Schmid ER. High-performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometric determination of 3-hydroxypropylmercapturic acid in human urine. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2001 Jan 5;750(1):163-9.
12. Scherer G, Engl J, Urban M, Gilch G, Janket D, Riedel K. Relationship between machine-derived smoke yields and biomarkers in cigarette smokers in Germany. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2007 Mar;47(2):171-83.
13. Frost-Pineda K, Zedler BK, Oliveri D, Feng S, Liang Q, Roethig HJ. Short-term clinical exposure evaluation of a third-generation electrically heated cigarette smoking system (EHCSS) in adult smokers. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2008 Nov;52(2):104-10.

Acrolein (26.02.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring of acrylonitrile**Identity**

Name (parent)	Acrylonitrile
UN number	1093
CAS number	107-13-1
Intervention value (AGW in mg/m ³)	50 (irritation, reprotoxicity)
Structure	C ₃ H ₃ N

Occurrence

Chemical state (at 20 °C)	Liquid
Physical appearances	Colorless to pale-yellow liquid, with a sharp onion / garlic-like odor; highly flammable
Industrial products	Production of plastics, synthetic rubber, and acrylic fibers

Physicochemical properties

Molecular weight	53.06
Vapor pressure (mbar at 20 °C)	124
Octanol/water partition coefficient (log Po/w)	-0.9
Water solubility (in mg/L at 25 °C)	73,000

Toxicokinetics (parent)

Uptake by inhalation	Approximately 50% of inhaled acrylonitrile is absorbed through the lungs: In a human experiment with 6 male volunteers, 52% of inhaled dose of acrylonitrile was absorbed through the lungs [1]. In three volunteers a retention of 46±1.6% was observed [2].
Uptake by skin absorption	Acrylonitrile can be absorbed both as a vapor and a liquid through the skin: - After application on the forearms skin of 4 human volunteers absorption was estimated to be 0.6 mg/cm ² /hr [2]. - The extent of absorption of acrylonitrile vapor through the skin of rabbits was 1% of that absorbed through the lungs [3].
Uptake via gastrointestinal tract	Acrylonitrile is extensively absorbed in animals: in male rats absorption after oral ingestion was nearly complete [3].
Distribution	Rapid distribution throughout the body after inhalation exposure and oral exposure [2].
Metabolism	- Main pathway: conjugation of acrylonitrile. Involved enzymes: GSH transferase, glutathione [2]. - Oxidation pathway: cytochrome P450, mainly CYP2E1 [2, 4].
Excretion via lungs	In rats, ten days after a single oral dose, 13% of the dose was excreted in exhaled air as unchanged acrylonitrile, CO ₂ and hydrogen cyanide [3].
Excretion via urine	In rats, ten days after a single oral dose, 61% of the dose was excreted in urine. Predominant as unmetabolized acrylonitrile and metabolites thiocyanate, 2-cyanoethylmercapturic acid [3].
Excretion via feces	Minor excretion route. In rats, ten days after a single oral dose, 3% of the dose was excreted in feces [3].
Elimination kinetics	First-order kinetics, with a half-life of 7 to 8 hours [1].

Acrylonitrile (26-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Toxicodynamics

Mechanisms of toxicity	Oxidative metabolism leads to the formation of cyanoethylene oxide (CEO) and cyanide. Acrylonitrile and CEO both bind to tissue thiols, leading to depletion of glutathione. CEO reacts with DNA and is mutagenic. Cyanide affects the central nervous system [2].
Classifications for carcinogenicity	Group 2B (IARC); possibly carcinogenic to humans [5].
Classifications for reprotoxicity	Acrylonitrile is teratogenic in rats: inhalation and oral exposure resulted in fetal malformations [2]. Acrylonitrile induces male reprotoxicity, both in animals and humans. In acrylonitrile exposed workers, sperm density and sperm numbers per ejaculum were significantly lower than in controls [6].
Classifications for sensitizing properties	Can cause skin sensitization with allergic rashes [7].

Acrylonitrile (26-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring

Biomarkers	Hemoglobin adducts of acrylonitrile (N-2-cyanoethylvaline)	Acrylonitrile in urine	2-Cyanoethylmercapturic acid (CEMA) in urine	Thiocyanate in urine
Molecular weight	170.2	53.06	216.3	58.08
Enzymatic metabolism	Cytochrome P450 (CYP2E1)	-	GSH transferase, glutathionase	Cytochrome P-450 system
Biological material	Venous blood sample	Urine	Urine	Urine
Type of sample	Whole blood	Spot urine	Spot urine	Spot urine
Sampling strategy	Collection of blood samples within a few weeks after exposure.	< 24 h	< 24 h	< 96 h
Excretion pattern	Linear elimination during lifespan of erythrocytes (126 days) [8] (zero order kinetics)	Elimination half-life: approximately 8 hours (1 st order kinetics)	Elimination half-life: 7-9 hours [1] (1 st order kinetics)	Elimination thiocyanate (<i>in serum</i>): 2.7 days $\pm$ 1.1 (1 st order kinetics) [9]
Materials	Test tubes containing an anticoagulant agent, such as heparin or EDTA.	Polystyrene universal container	Polystyrene universal container	Polystyrene universal container
Transportation	Transportation within 24 hours to the laboratory for separation of the red blood cells	Cooled: 4 °C	Cooled: 4 °C	Cooled: 4 °C
Storage	Fresh blood can be stored for up to 24 hours at 4 °C; separated and rinsed red blood cells should be stored below -20 °C.	-20 °C	4 °C (refrigerated) [1] Below 0 °C	-20 °C
Stability	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
Measurement principle	GC-MS-MS [8]	Static head space analysis combined with GC/ nitrogen phosphorus detector [2] Azeotropic distillation –GC [2]	GC-FID [1]	Colorimetric König reaction, after anion exchange. Absorbance is measured at 608 nm [10]

Acrylonitrile (26-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Aliquot for 1 analysis	7.5 mL [8]	2.5 mL	2.5 mL [1]	2.5 mL
Limit of quantification	4 pmol / g globin (limit of detection) [8] / 2 pmol / g globin (limit of detection) [11]	- 2 ng/mL (HS-GC) [2] - 5 ng/mL (azetropic distillation -GC) [2]	1 mg CEMA / L urine [1]	1 µg/mL [10]
Recommended adjustments	Correction by globin; correction for smoking	- Specific gravity - Adjustment for creatinine	- Specific gravity - Adjustment for creatinine	- Specific gravity - Adjustment for creatinine
Preferred units for expression of results	pmol / g globin	mg / L mg/mmol creatinine [12]	mg / L	mg/L
Conversion factor	10 µg N-2-cyanoethylvaline / L blood = 408 pmol / g globin [13]	1 mg/L = 18.85 * 10 ⁻³ mmol/L	1 mg/L = 4.82 * 10 ⁻³ mmol/L	1 mg/L = 17.22 * 10 ⁻³ mmol/L
Biological exposure US	-	-	-	-
Biological exposure value Germany [14]	Acrylonitrile in air (mg/m ³) 0.3 0.5 1 7 Cyanoeethylvaline in erythrocytes (µg/L blood) 16 35 60 420	-	-	-
BIOMONECS background in non-smoking m/f adults (based P0.95)	-	-	-	-
Background values	< 2 pmol / g globin [11] (non-smokers) 106 pmol / g globin (smokers) [11]	2 µg / g creatinine (non-smokers) [15]	Not reported	2.5 mg / g creatinine (non-smokers) [15]
Possible confounders	Active smoking, intake of thiocyanate-containing food, thiocyanogenic glucosides and cyanogenic glucosides, the use of the drug sodium nitroprusside.			

Acrylonitrile (26-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

References

1. Jakubowski M, Linhart I, Pielas G, Kopecky J. 2-Cyanoethylmercapturic acid [CEMA] in the urine as a possible indicator of exposure to acrylonitrile. *Br J Ind Med*. 1987 Dec;44(12):834-40.
2. ATSDR. Toxicological profile for acrylonitrile. 1990.
3. EPA Chemical facts database. <http://www.epa.gov/chemfact/acry-sd.txt>. 1994.
4. Thier R, Balkenhol H, Lewalter J, Selinski S, Dommermuth A, Bolt HM. Influence of polymorphisms of the human glutathione transferases and cytochrome P450 2E1 enzyme on the metabolism and toxicity of ethylene oxide and acrylonitrile. *Mutat Res*. 2001 Oct 1;482(1-2):41-6.
5. IARC. Agents reviewed by the IARC monographs, volumes 1-99. 2008 12-05
6. Xu DX, Zhu QX, Zheng LX, Wang QN, Shen HM, Deng LX, et al. Exposure to acrylonitrile induced DNA strand breakage and sex chromosome aneuploidy in human spermatozoa. *Mutat Res*. 2003 May 9;537(1):93-100.
7. Material Safety Data Sheet (MSDS), Acrylonitrile inhibited. 2006 10-08.
8. Bader M, Wrbitzky R. Follow-up biomonitoring after accidental exposure to acrylonitrile:- Implications for protein adducts as a dose monitor for short-term exposures. *Toxicol Lett*. 2006 Apr 10;162(2-3):125-31.
9. Schulz V, Bonn R, Kindler J. Kinetics of elimination of thiocyanate in 7 healthy subjects and in 8 subjects with renal failure. *Klin Wochenschr*. 1979 Mar 1;57(5):243-7.
10. Shibata M, Inoue K, Yoshimura Y, Nakazawa H, Seto Y. Simultaneous determination of hydrogen cyanide and volatile aliphatic nitriles by headspace gas chromatography, and its application to an in vivo study of the metabolism of acrylonitrile in the rat. *Arch Toxicol*. 2004 Jun;78(6):301-5.
11. Bergmark E. Hemoglobin adducts of acrylamide and acrylonitrile in laboratory workers, smokers and nonsmokers. *Chem Res Toxicol*. 1997 Jan;10(1):78-84.
12. Major J, Hudak A, Kiss G, Jakab MG, Szaniszló J, Naray M, et al. Follow-up biological and genotoxicological monitoring of acrylonitrile- and dimethylformamide-exposed viscose rayon plant workers. *Environ Mol Mutagen*. 1998;31(4):301-10.
13. Legacy Tobacco Documents Library: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/yyr39c00/pdf>. 1996.
14. Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2008, Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area, Report no. 44. 2008.
15. Lauwerys R, Hoet P. Industrial chemical exposure, guidelines for biological monitoring. Lewis publishers; 2001.

Acrylonitrile (26-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring of arsenic

Identity

Name (parent) UN number	Arsenic 1558	Arsine 2188	Arsenic trioxide 1561	Arsenic pentoxide 1559	Arsenic acid 1553 (liquid), 1554 (solid)
CAS number	7440-38-2	7784-42-1	1327-53-3	1303-28-2	7778-39-4
Intervention value (AGW in mg/m ³)	-	1	-	-	-
Structure	As	AsH ₃	As ₂ O ₃	As ₂ O ₅	H ₃ AsO ₄
Oxidative state	n/a	III	III	V	V

Occurrence

Chemical state (at 20 °C)	Solid	Gas	Solid	Solid	Liquid
Physical appearances	Silver-grey metallic solid, which becomes black when exposed to air	Colorless, flammable gas with a garlic-like or fishy odor. Often shipped as a liquefied compressed gas.	White or transparent, glassy, amorphous lumps or crystal powder	White hygroscopic powder	Clear syrupy liquid
Industrial products [1]	In metallurgy for hardening copper, lead and alloys, in the manufacture of certain types of glass.	Use as an additive in the semiconductor industry and in the manufacture of crystals for fiber optics and computer chips; also in galvanizing, soldering, etching, burnishing, and lead plating.	Manufacturing of glass, Paris green, enamels, weed killers, metallic dyes, killing rodents and insects, in sheep dips and weed killers, textile mordant	Manufacturing of colored glass, in adhesives for metals, in wood preservatives, in weed control, as fungicide	Used in the production of arsenates and the manufacturing of pesticides

Physicochemical properties

Molecular weight	74.9	77.9	197.8	229.8	141.9
Vapor pressure (mbar)	negligible	10300	$3.29 \cdot 10^{-4}$ (at 25 °C)	Not determined	Not determined

Arsenic (28-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

at 20 °C)						
Water solubility (in g/100mL at 20 °C)	Scarcely soluble in water	0.07	2.1 (at 25 °C)	230	302	

Arsenic (28-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Toxicokinetics (parent)

Uptake by inhalation	- Arsine is rapidly absorbed through the lungs into the blood stream. For humans, no quantitative data are available. An in vivo experiment with mice showed that approximately 64% of the administered dose was absorbed [2]. - As_2O_3 and As_2O_5 in air are solid and thus respiratory absorption is a two-stage process, involving deposition of the particles on to airway and lung surfaces, followed by absorption of arsenic from deposited particulates. The extent of absorption of arsenic is mainly dependent on the particle size and solubility. In lung cancer patients exposed to arsenic in cigarette smoke, deposition was estimated to be about 40% and absorption was 75–85 % [3] [4].
Uptake by skin absorption	Percutaneous absorption through abdominal skin of rhesus monkey of ^{75}As as H_3AsO_4 was $2.0 \pm 1.2\%$ (dose: $0.6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) and $6.4 \pm 3.9\%$ (dose: $0.0004 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) in an aqueous solution and $3.2 \pm 1.9\%$ (dose: $0.6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) and $4.5 \pm 3.2\%$ (dose: $0.0004 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) in freshly mixed soil [5]. In vitro (human skin): percutaneous absorption of ^{75}As as H_3AsO_4 was 1.9% of arsenic acid in aqueous solution and 0.76% of arsenic acid in freshly mixed soil [5].
Uptake via gastrointestinal tract	For natural drinking water an absorption of $94.76 \pm 2.27\%$ was observed [6].
Distribution	As is generally bound to sulphydryl groups of proteins and low-molecular-weight compounds such as glutathione (GSH) and cysteine. After absorption, arsenic is distributed throughout the body, cited in ATSDR [3]. Acute intoxication with arsenic, showed ubiquitous distribution of arsenic, with the highest concentrations in liver and kidneys [7].
Metabolism	Metabolism of inorganic arsenic: (1) reduction/oxidation reactions that interconvert As(III) and As(V), and (2) methylation reactions, which convert arsenite (As III) to MMA and DMA [3].
Excretion via lungs	Exhalation of arsine.
Excretion via urine	Primary route of excretion: the total amount of arsenic excreted in urine accounts for about 60% of the absorbed amount [8]; cited in ACGIH [4].
Excretion via feces	Minor excretion route.

Toxicodynamics

Mechanisms of toxicity	The trivalent state is more toxic than the pentavalent state. Acute toxicity after ingestion: abdominal pain, vomiting, diarrhea, vascular shock, death. Neurotoxicity, oxidative stress, genotoxicity [3].
Classifications for carcinogenicity	Human carcinogen (IARC class I) [9]
Classifications for reprotoxicity	Arsenic is teratogenic in animals: maternal oral treatment with inorganic arsenic increased the rate of neural tube defects in the offspring exposed in utero [10]. As measured in maternal human hair early in pregnancy was associated with decreased birth weight [11].
Classifications for sensitizing properties	Contact sensitivity to arsenic is not common, but has been confirmed in clinical and experimental studies [12].

Arsenic (28-02-2009)

	at the end of the workweek	at the end of the workweek
Biological exposure value Germany [16]	BLW (Biologischer Leit-Wert) for inorganic arsenic and methylated metabolites in urine: 50 µg/L	BLW (Biologischer Leit-Wert) for inorganic arsenic including methylated metabolites in urine: 50 µg/L
Background value	EKA arsenic trioxide: Air arsenic (mg/m ³)	EKA arsenic trioxide: Air arsenic (mg/m ³)
	Artenic in urine (µg/L) at end of exposure or end of shift	Artenic in urine (µg/L) at end of exposure or end of shift
	0.01 0.05 0.10	50 90 130
	< 10 µg/g creatinine (sum of inorganic arsenic and methylated metabolites) [17]	< 1.5 µg/g creatinine (inorganic arsenic) [17]
BIOMONECS background in non-smoking m/f adults (based on P0.95) [18]	23.0 µg As/ g creatinine (sum total organic and inorganic As)	Not available
Possible confounders	Occupational exposure, consumption of seafood	



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

	at the end of the workweek	at the end of the workweek	at the end of the workweek
Biological exposure value Germany [16]	BLW (Biologischer Leit-Wert) for inorganic arsenic and methylated metabolites in urine: 50 µg/L	BLW (Biologischer Leit-Wert) for inorganic arsenic and methylated metabolites in urine: 50 µg/L	BLW (Biologischer Leit-Wert) for inorganic arsenic including methylated metabolites in urine: 50 µg/L
	EKA arsenic trioxide: Air arsenic (mg/m ³)	EKA arsenic trioxide: Air arsenic (mg/m ³)	EKA arsenic trioxide: Air arsenic (mg/m ³)
	0.01 0.05 0.10	Artenic in urine (µg/L) at end of exposure or end of shift 50 90 130	Artenic in urine (µg/L) at end of exposure or end of shift 50 90 130
Background value	< 10 µg/g creatinine (sum of inorganic arsenic and methylated metabolites) [17]	< 10 µg/g creatinine (sum of inorganic arsenic and methylated metabolites) [17]	< 1.5 µg/g creatinine (inorganic arsenic) [17]
BIOMONECS background in non-smoking mrl adults (based on P0.95) [18]	23.0 µg As/ g creatinine (sum total organic and inorganic As)	23.0 µg As/ g creatinine (sum total organic and inorganic As)	Not available
Possible confounders	Occupational exposure, consumption of seafood		

Arsenic (28-02-2009)

Arsenic (28-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

References

1. The merck index. 11th edition ed: Merck & Co., Inc.; 1989.
2. Levvy G. A study of arsine poisoning. Quarterly Journal of Experimental Physiology. 1946(34):47-67.
3. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for arsenic. 2007.
4. American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH). Arsenic and soluble inorganic compounds. 2001.
5. Wester RC, Maibach HI, Sedik L, Melendres J, Wade M. In vivo and in vitro percutaneous absorption and skin decontamination of arsenic from water and soil. Fundam Appl Toxicol. 1993 Apr;20(3):336-40.
6. Zheng Y, Wu J, Ng JC, Wang G, Lian W. The absorption and excretion of fluoride and arsenic in humans. Toxicol Lett. 2002 Jul 7;133(1):77-82.
7. Benramdane L, Accominotti M, Fanton L, Malicier D, Vallon JJ. Arsenic speciation in human organs following fatal arsenic trioxide poisoning--a case report. Clin Chem. 1999 Feb;45(2):301-6.
8. Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium metaarsenite by volunteers. Int Arch Occup Environ Health. 1981;48(2):111-8.
9. International Agency for Research on Cancer (IARC). Agents reviewed by the IARC monographs, volumes 1-99. 2008 12-05
10. Hill DS, Wlodarczyk BJ, Finnell RH. Reproductive consequences of oral arsenate exposure during pregnancy in a mouse model. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2008 Feb;83(1):40-7.
11. Huyck KL, Kile ML, Mahiuddin G, Quamruzzaman Q, Rahman M, Breton CV, et al. Maternal arsenic exposure associated with low birth weight in Bangladesh. J Occup Environ Med. 2007 Oct;49(10):1097-104.
12. Lansdown AB. Physiological and toxicological changes in the skin resulting from the action and interaction of metal ions. Crit Rev Toxicol. 1995;25(5):397-462.
13. Pomroy C, Charbonneau SM, McCullough RS, Tam GK. Human retention studies with 74As. Toxicol Appl Pharmacol. 1980 May;53(3):550-6.
14. Heitland P, Koster HD. Comparison of different medical cases in urinary arsenic speciation by fast HPLC-ICP-MS. Int J Hyg Environ Health. 2008 Oct 21.??-??-??
15. American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH). TLVs and BEIs. 2008.
16. Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2008, Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area, Report no. 44. 2008.
17. Lauwerys R, Hoet P. Industrial chemical exposure, guidelines for biological monitoring: Lewis publishers; 2001.
18. Scheepers PTJ. Biomarkers of exposure to carcinogens. In: General and applied toxicology. ed: Wiley and Sons. 2008.

Arsenic (28-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring of benzene

Identity

Name (parent)	Benzene
UN number	1114
CAS number	71-43-2
Intervention value (AGW in mg/m ³)	500 (neurotoxicity)
Structure	C ₆ H ₆

Occurrence

Chemical state (at 20 °C)	Liquid
Physical appearances	Colorless, highly flammable, nonpolar liquid
Industrial products	Gasoline, product of combustion

Physicochemical properties

Molecular weight	78.1
Vapor pressure (mbar at 20 °C)	100
Octanol/water partition coefficient (log Po/w)	2.1
Water solubility (in g/100 ml at 20 °C)	0.18

Toxicokinetics

Uptake by inhalation	Respiratory uptake in a human experiment with 6 volunteers: 46.9% ± 3.7 [1]. Pulmonary retention is approximately 50% [1, 2]
Uptake by skin absorption	Dermal absorption of benzene occur both after exposure to liquid and to vapor benzene: <u>Liquid exposure:</u> In an occupational setting, estimated skin absorption was 22-36 % of total benzene uptake [3]; Experimentally determined permeability coefficient (in vitro study with human skin): 43.84 ± 22.82 cm.h ⁻¹ 10 ⁻⁶ ; absorption of topically administered dose: 0.43 ± 0.23 % [4] <u>Vapor exposure:</u> Uptake of benzene vapors through rat skin exposed to 127,600 mg/m ³ : flux: 0.0191mg/cm ² /hr, permeability coefficient: 0.152 ± 0.006 cm/hr, skin uptake: 0.8% [5]
Uptake via gastrointestinal tract	Not common but has led to intoxications; Gastrointestinal uptake is near to 100% in animal study [2]
Distribution	Accumulation in fatty tissues.
Metabolism	Extensive phase 1 (mainly CYP2E1) and phase 2 metabolism (glutathione-S-transferase) [6].
Excretion via lungs	Fraction eliminated in exhaled air varies between 10 - 50 % [7]. Experiments in human volunteers exposed to 52 – 62 ppm for 4 hours: respiratory excretion 16.8% ± 1.8% [1].
Excretion via urine	Unchanged benzene in urine: 0.1-0.2% [8]. Benzene is mainly excreted in urine after metabolism: phenol (13.2%), catechol (1.6%), hydroquinone (10.2%), S-phenyl mercapturic acid (0.05 – 0.26%) <i>trans,trans</i> -muconic acid (1.9 – 7.3%) [7].
Excretion via feces	n/a

Benzene (27-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Toxicodynamics

Mechanisms of toxicity	Genotoxicity, neurotoxicity
Classifications for carcinogenicity	IARC 1A (human carcinogen) [9]
Classifications for reprotoxicity	Reproduction toxicity found in animal models: Studies with pregnant animals show that breathing benzene has harmful effects on the developing fetus. These effects include low birth weight, delayed bone formation, and bone marrow damage [2].
Classifications for sensitizing properties	n/a

Benzene (27-02-2009)

Biological monitoring

Biomarker	S-phenyl mercapturic acid (SPMA)	<i>trans,trans</i> -muconic acid (tMA)	benzene (parent)
Molecular weight	239.29	142.11	78.11
Involved enzymatic metabolism	CYP2E1 and GST	CYP2E1 and GST	-
Biological material	Urine	Urine	Alveolar air
Type of sample	Spot urine	Spot urine	End-exhaled breath
Sampling collection	Collect multiple samples over 1-2 days	Collect multiple samples over 1-2 days	Collect multiple samples over 1-2 days
Excretion pattern	Biphasic elimination: 9.0 ± 4.5 [10] and 45 ± 4 h [11] (determined in workers in the petrochemical industry)	Monophasic elimination: 5.1 ± 2.3 h (determined in workers in the petrochemical industry) [10]	Triphasic elimination: 0.9h, 3h and 15 h (determined in volunteer study) [12]
Materials	250 mL polyethylene container with screw cap	250 mL polyethylene container with screw cap	Bio-VOC, Tenax TA-tubes
Transportation	At ambient temperature	At ambient temperature	At ambient temperature
Storage	Stable at 4 °C if acidified to pH 2 with 6 M of HCl	Stable at 4 °C if acidified to pH 2 with 6 M of HCl	< 2 h transfer to TENAX; preferably sealed in a plastic bag to avoid contact with ambient air
Stability	> 1 month	> 1 month	> 1 month
Measurement principle	Gas chromatography mass spectrometry (GC-MS)	HPLC-UV (absorption at 259 nm)	Gas chromatography – flame ionization detector (GC-FID) or GC-MS
Aliquot for 1 analysis	2 mL	2 mL	MS
Limit of quantification	1 - 5 µg/L (GC-MS)	25 µg/L (HPLC-UV)	100 – 300 mL
Recommended adjustments	Density correction by creatinine	Density correction by creatinine	0.01 nmol/L (GC-MS)
Preferred units for expression of results	µg SPMA/g creatinine	µg tMA/g creatinine	n/a nmol/L alveolar air
Conversion factor	1 µg/g = 0.475 µmol/mol	1 µg/g = 0.800 µmol/mol	1 ng/L = 0.0128 nmol/L
Biological Limit Values US (workers)	25 µg SPMA/g creatinine (end of shift) [13]	500 µg tMA/g creatinine (end of shift) [13]	n/a
Biological Limit Values Germany (workers) [14]	Benzene in air (mg/m ³) 1.0 2.0 3.0	SPMA (mg/g creatinine) 0.010 0.025 0.040	Benzene in air (mg/L) - 1.0 2.0 3.0

Benzene (27-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

	3.3 6.5 13 19.5	0.045 0.090 0.180 0.270	3.3 6.5 13 19.5	2 3 5 7	
BIOMONECS background in non-smoking m/f adults (based on P0.95) [15]	6.5 µg/g (6.5 µg/L) [15]		0.33 µg/g (0.32 µg/L) [15]		0.1 nmol/L [15]
Possible confounders	active smoking		active smoking, bacterial product		active smoking

Benzene (27-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

References

1. Nomiya K, Nomiya H. Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man. *Int Arch Arbeitsmed.* 1974;32(1):75-83.
2. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for benzene. 2007.
3. Susten AS, Dames BL, Burg JR, Niemeier RW. Percutaneous penetration of benzene in hairless mice: an estimate of dermal absorption during tire-building operations. *Am J Ind Med.* 1985;7(4):323-35.
4. Adami G, Larese F, Venier M, Barbieri P, Lo Coco F, Reisenhofer E. Penetration of benzene, toluene and xylenes contained in gasolines through human abdominal skin in vitro. *Toxicol In Vitro.* 2006 Dec;20(8):1321-30.
5. McDougal JN, Jepson GW, Clewell HJ, 3rd, Gargas ML, Andersen ME. Dermal absorption of organic chemical vapors in rats and humans. *Fundam Appl Toxicol.* 1990 Feb;14(2):299-308.
6. Klaassen C. Casarett & Doull's Toxicology, the basic science of poisons: McGraw-Hill; 2001.
7. Lauwerys R, Hoet P. Industrial chemical exposure, guidelines for biological monitoring: Lewis publishers; 2001.
8. Scherer G, Renner T, Meger M. Analysis and evaluation of trans,trans-muconic acid as a biomarker for benzene exposure. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1998 Oct 9;717(1-2):179-99.
9. International Agency for Research on Cancer (IARC). Agents reviewed by the IARC monographs, volumes 1-99. 2008
10. Boogaard PJ, van Sittert NJ. Biological monitoring of exposure to benzene: a comparison between S-phenylmercapturic acid, trans,trans-muconic acid, and phenol. *Occup Environ Med.* 1995 Sep;52(9):611-20.
11. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). List of MAK and BAT Values Commission for the investigation of health hazards of chemical compound in the work area. Report No. 25 ed; Wiley-VCH, Weinheim, Germany.
12. Nomiya K, Nomiya H. Respiratory elimination of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. *Int Arch Arbeitsmed.* 1974;32(1):85-91.
13. American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH). TLVs and BEIs. 2008.
14. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). List of MAK and BAT values 2008, Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area, Report no. 44. 2008.
15. Scheepers PTJ. Biomarkers of exposure to carcinogens. In: General and applied toxicology. ed; Wiley and Sons. 2008.

Benzene (27-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring of cadmium

Identity

Name (parent)	Cadmium
UN number	2570
CAS number	7440-43-9
Intervention value (AGW in mg/m ³)	-
Structure	Cd

Occurrence

Chemical state (at 20 °C)	Solid
Physical appearances	Soft, silvery and ductile metal
Industrial products	Batteries, pigments, metal coatings, plastics, metal alloys

Physicochemical properties

Molecular weight	112.4
Vapor pressure (mbar at 25 °C)	negligible
Water solubility (in mg/L at 25 °C)	Metallic form; scarcely soluble. Cadmium salts and oxides maybe soluble in water.

Toxicokinetics (parent)

Uptake by inhalation	Uptake ranges from 25% - 50% after exposure to cadmium fumes [1, 2]. Cadmium absorption depends on the particle size and the solubility of the cadmium compound.
Uptake by skin absorption	Approximately 0.1–0.6% of the cadmium chloride in water entered the plasma perfusate through human cadaver skin over a 16-hour perfusion period, 2.4–12.7% of the applied dose remained in the skin [3].
Uptake via gastrointestinal tract	Absorption of cadmium is about 2 - 8%. Absorption is enhanced by dietary deficiencies of calcium, iron, zinc and copper and by diets low in proteins [1, 5].
Distribution	Approximately 50 % of the body burden of cadmium is in the liver and kidneys. In blood 90% of cadmium is bound to red blood cells. Substantial storage also occurs in skin, bones and muscle [1].
Metabolism	n/a
Excretion via lungs	n/a
Excretion via urine	About 0.009% of the total body burden is excreted in urine on a daily basis [4]. The amount excreted is proportional to the body burden [1].
Excretion via feces	About 0.007% of the total body burden is excreted daily [4].

Toxicodynamics

Mechanisms of toxicity	Nephrotoxicity (the kidney is the critical organ), reprotoxicity. Acute effects of ingestion of very high cadmium doses: irritation of the stomach, diarrhea, death.
Classifications for carcinogenicity	Group 1: carcinogenic to humans [6]; it is currently believed that only inhalation exposure is carcinogenic [2].
Classifications for reprotoxicity	Cadmium is reprotoxic: animal studies show that cadmium affects both reproduction (male and female) and the development of the embryo and fetus [7].
Classifications for sensitizing properties	n/a

Cadmium (27-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring

Biomarkers	Cadmium in urine (reflects the body burden)	Cadmium in blood (reflects recent exposure and body burden)
	In workers newly exposed to cadmium, a time lag is observed before cadmium in urine correlates with exposure. Therefore, after an accident blood analysis are preferred. If measurements are repeated over a period of years, urine cadmium can be used.	
Molecular weight	112.4	112.4
Involved enzymatic metabolism	-	-
Biological material	Urine	Blood
Type of sample	Spot urine	Whole blood (serum or plasma is not suitable)
Sampling strategy	Not critical	Not critical
Excretion pattern	10 – 20 years (monophasic) [1]	Bi-phasic: approximately 3 month (75 – 128 days) and 7.4 – 16.0 years [8, 9]
Materials	Polypropylene containers pre-rinsed with 10% nitric acid	Metal-free syringes with anti-coagulant (EDTA or heparin)
Transportation	At 4 °C	At 4 °C (maximum 1 day)
Storage	4 °C	-20 °C
Stability	15 days at 4 °C	For 2 month at -20 °C for 2 month
Measurement principle	- Graphite furnace absorption spectroscopy with Zeeman correction (GF-AAS); standard addition method - Inductively coupled plasma-mass spectrometer (ICP-MS) [10]	- ICP-MS [11] [10] - GF-AAS
Limit of quantification	0.05 µg/L (limit of detection) (GF-AAS) [12] 0.1 µg/L (limit of detection) (ICP-MS) [10]	0.09 µg/L (limit of detection) (ICP-MS) [11] 0.2 µg/L (limit of detection) (ICP-MS) [10] 0.12 µg/L (limit of quantification) (GF-AAS) [13]
Aliquot for 1 analysis	10 mL (minimum: 5 mL)	5 mL
Recommended adjustments	Urinary creatinine	-
Preferred units for expression of results	µg/ L urine or µg/g creatinine	µg/ L whole blood
Conversion factor	1 µmol Cd/ mol creatinine = 0.99 µg/ g creatinine 1 µg/ g creatinine = 1.01 µmol Cd/ mol creatinine 1 µg Cd/L urine = $8.90 \cdot 10^{-3}$ µmol Cd/ L urine 1 µmol Cd/ L urine = 112.4 µg Cd/L urine	1 µg Cd/L whole blood = $8.90 \cdot 10^{-3}$ µmol Cd/ L whole blood 1 µmol Cd/ L whole blood = 112.4 µg Cd/L whole blood
Biological exposure value US (BEI) [14]	5 µg/g creatinine	5 µg/L whole blood
Biological Tolerance Value Germany [15]	7 µg Cd/L urine	-

Cadmium (27-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Reference value	< 2 µg Cd/ g creatinine [1]	< 5 µg Cd/ L blood (smokers) < 1 µg Cd/ L blood (non-smokers) [1]
BIOMONECS background in non-smoking m/f adults (based on P0.95) [16]	0.39 µg Cd/g creatinine 0.36 µg Cd/L urine	-
Possible confounders	Renal damage: marked increase in cadmium excretion in urine Active smoking, occupational exposure. Unacceptable samples: within 48 hours after treatment with gadolinium contrast media (used in MRI).	Active smoking, occupational exposure Unacceptable samples: within 48 hours after treatment with gadolinium contrast media (used in MRI).

References

1. Lauwerys R, Hoet P. Industrial chemical exposure, guidelines for biological monitoring: Lewis Publishers, Boca Raton; 2001.
2. Hays SM, Nordberg M, Yager JW, Aylward LL. Biomonitoring Equivalents (BE) dossier for cadmium (Cd) (CAS No. 7440-43-9). Regul Toxicol Pharmacol. 2008 Aug;51(3 Suppl):S49-S56.
3. Wester RC, Maibach HI, Sedik L, Melendres J, DiZio S, Wade M. In vitro percutaneous absorption of cadmium from water and soil into human skin. Fundam Appl Toxicol. 1992 Jul;19(1):1-5.
4. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Draft toxicological profile for cadmium. 2008.
5. Klaassen C. Casarett & Doull's Toxicology, the basic science of poisons: McGraw-Hill; 2001.
6. International Agency for research on Cancer (IARC). Agents reviewed by the IARC monographs, volumes 1-99. 2008.
7. Thompson J, Bannigan J. Cadmium: toxic effects on the reproductive system and the embryo. Reprod Toxicol. 2008 Apr;25(3):304-15.
8. Jarup L, Rogenfelt A, Elinder CG, Nogawa K, Kjellstrom T. Biological half-time of cadmium in the blood of workers after cessation of exposure. Scand J Work Environ Health. 1983 Aug;9(4):327-31.
9. Copes R, Clark NA, Rideout K, Palaty J, Teschke K. Uptake of cadmium from Pacific oysters (*Crassostrea gigas*) in British Columbia oyster growers. Environ Res. 2008 Jun;107(2):160-9.
10. Iarmarcoval G, Sari-Minodier I, Chaspoul F, Botta C, De Meo M, Orsiere T, et al. Risk assessment of welders using analysis of eight metals by ICP-MS in blood and urine and DNA damage evaluation by the comet and micronucleus assays; influence of XRCC1 and XRCC3 polymorphisms. Mutagenesis. 2005 Nov;20(6):425-32.
11. McKelvey W, Gwynn RC, Jeffery N, Kass D, Thorpe LE, Garg RK, et al. A biomonitoring study of lead, cadmium, and mercury in the blood of New York city adults. Environ Health Perspect. 2007 Oct;115(10):1435-41.
12. Horng CJ, Tsai JL, Horng PH, Lin SC, Lin SR, Tzeng CC. Determination of urinary lead, cadmium and nickel in steel production workers. Talanta. 2002 Apr 8;56(6):1109-15.
13. Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, et al. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. Int J Hyg Environ Health. 2002 May;205(4):297-308.
14. American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH). TLVs and BEIs. 2008.
15. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). List of MAK and BAT values 2008, Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area, Report no. 44. 2008.
16. Scheepers PTJ. Biomarkers of exposure to carcinogens. In: General and applied toxicology. ed: Wiley and Sons. 2008.

Cadmium (27-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring of dioxine (TCDD)

Identity

Name (parent)	2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)
UN number	-
CAS number	1746-01-6
Intervention value (AGW in mg/m ³)	-
Structure	C ₁₂ H ₄ Cl ₄ O ₂

Occurrence

Chemical state (at 20 °C)	Solid
Physical appearances	Colorless to white needle like crystals
Industrial products	Byproduct of several industrial activities; used in research

Physicochemical properties

Molecular weight	321.96
Vapor pressure (mbar at 25 °C)	Negligible
Octanol/water partition coefficient (log K _{ow})	6.64
Water solubility (in mg/L at 25 °C)	9.9 * 10 ⁻⁸

Toxicokinetics (parent)

Uptake by inhalation	Evaporation is negligible at 20 °C (low vapor pressure). Airborne particle can contribute to the uptake of TCDD: relative pulmonary availability of TCDD of respirable soil particles is 100% [1].
Uptake by skin absorption	40.9% ± 1.8% of the dose applied to the skin of male rats was absorbed after 120 hours (rate constant 0.005 hr ⁻¹) [2]. Note: rat skin is more permeable than human skin to TCDD. In vitro experiments with human skin showed that the vehicle of application influences skin absorption of TCDD: absorption after dry application is ten times faster than after oily application. Absorption rate dry application: 6 – 170 pg/h; absorption after oily application: 1.4 – 18 pg/h [3].
Uptake via gastrointestinal tract	Almost complete absorption after ingestion (absorption was >87% in a human volunteer ingesting a single radio-labeled dose of 0.00114 µg 2,3,7,8-TCDD/kg in corn oil [4]
Distribution	Storage in adipose tissue and liver
Metabolism	P450 CYP1A1, CYP1A2
Excretion via lungs	Negligible due to low vapor pressure.
Excretion via urine	In a self-dosing human experiment with ³ H-TCDD, radiolabeled equivalent of TCDD was not found in urine [5].
Excretion via feces	Main excretion route: in a self-dosing human experiment with ³ H-TCDD, radiolabeled equivalent of TCDD was found only in feces, not in urine [5].

Toxicodynamics

Toxicity	Genotoxicity, reproductive toxicity, immunotoxicity (TCDD is an immunosuppressant) [6]
Classifications for carcinogenicity	IARC class I; carcinogenic to humans [7]
Classifications for reprotoxicity	Reproductive and developmental toxicant. TCDD has a permanent disrupting effect on the male reproduction system, especially prepuberal men are very sensitive [8]. Parental exposure to TCDD is associated with birth defects [9, 10]
Classifications for sensitizing properties	Not classified

TCDD (23-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring

TCDD in whole blood		TCDD in adipose tissue		TCDD in breast milk	
Biomarkers	321.96		321.96		321.96
Molecular weight	-		-		-
Involved enzymatic metabolism					
Biological material	Venous blood		Adipose tissue		Breast milk
Type of sample	Serum		Adipose tissue		Breast milk
Sampling strategy	Collection after fasting over-night Blood collection every few years		Collection after fasting over-night 10–20 g of anterior wall / abdominal / breast adipose tissue		Sampling of breast milk 30 days after giving birth
Excretion pattern	Excretion half-life increases with age: - estimated half-life in infants: 0.40 y (0.36 y – 0.43 y; estimated in 2 infants, 49 – 50 weeks of age) [11] - estimated half-life in adults: 7.78 y (mean of 6 studies in adult men; range of mean half-life: 5.8 – 9.7) [12] In a study of children and adolescent living in Seveso (TCDD measured in blood) [13]: - average half-life in children < 18 years: 1.6 years (determined in Seveso children). - average half-life in adolescent ≥ 18 years: 3.2 years (determined in Seveso adolescent). $t_{1/2} = 0.35 + 0.12 \cdot \text{Age}$				
Materials	Heparinized vacutainers, hexane rinsed glass vials (serum dioxin), cryovials (serum lipids) Chemically clean containers, Frozen -20°C				
Transportation	Frozen				
Storage	-70°C — -20°C				
Stability	Within 1 day at 4°C [14] < 1 day at 4°C -20°C [14]				
Measurement principle	Decontaminated glass collection vials, breast pumps [14]				
	See whole blood				

TCDD (23-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

	High resolution mass spectroscopy (HR-GC/HR-MS) [15]		
Aliquot for 1 analysis	100 mL, necessary for analysis: 40 mL	10 – 20 g anterior wall adipose tissue	50 mL – 100 mL [14]
Limit of quantification	1 – 2 pg/g fat 18.8 pg/g fat	1 pg/g fat (limit of detection) on a whole-weight basis	0.1 pg/g fat [14]
Recommended adjustments	Adjustment for lipid content of serum	Adjustment for lipid content adipose tissue	Adjustment for lipid content breast milk
Preferred units for expression of results	pg / g fat ppt	Pg/g fat	pg/g
Conversion factor	1 pg/g = 1 ppt	1 pg/g = 1 ppt	1 pg/g = 1 ppt
Biological exposure value US	-	-	-
Biological exposure value Germany	-	-	-
Background value	3-7 pg/g fat	Germany: am $\pm$ sd 7.0 $\pm$ 4.0 pg/g fat Median: 6.1 pg/g fat; 95 th percentile: 16.6 pg/g fat; range: not detected – 202 ppt 1.5 – 18 pg/g fat (2 – 20); mean: 7.2 [16]	Belgium: median: 2.4 pg/g fat, range: 1.3 – 3.8 pg/g fat measured in 20 women living near an industrial area [14]
Possible confounders	Age, living in industrial areas	Age, living in industrial areas	Age, living in industrial areas
Remark	Content of dioxin is the highest in blood lipid, followed by adipose tissue lipid, and the mother milk lipid content		

TCDD (23-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

References

1. Nessel CS, Amoroso MA, Umbreit TH, Meeker RJ, Gallo MA. Pulmonary bioavailability and fine particle enrichment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in respirable soil particles. *Fundam Appl Toxicol*. 1992 Aug;19(2):279-85.
2. Banks YB, Blinbaum LS. Absorption of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) after low dose dermal exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1991 Feb;107(2):302-10.
3. Weber LW, Zesch A, Rozman K. Penetration, distribution and kinetics of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in human skin in vitro. *Arch Toxicol*. 1991;65(5):421-8.
4. Maruyama W, Yoshida K, Tanaka T, Nakanishi J. Determination of tissue-blood partition coefficients for a physiological model for humans, and estimation of dioxin concentration in tissues. *Chemosphere*. 2002 Feb;46(7):975-85.
5. Wendling JM, Orth RG, Poiger H. Determination of [3H]-2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in human feces to ascertain its relative metabolism in man. *Anal Chem*. 1990 Apr 15;62(8):796-800.
6. Kerkvliet MI. Recent advances in understanding the mechanisms of TCDD immunotoxicity. *Int Immunopharmacol*. 2002 Feb;2(2-3):277-91.
7. (IARC) IARC. Agents reviewed by the IARC monographs, volumes 1-99. 2008 12-05 [cited; Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vols/vol99.php>];
8. Mocarelli P, Gerthoux PM, Patterson DG, Jr., Milani S, Limonta G, Bertona MJ, et al. Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality. *Environ Health Perspect*. 2008 Jan;116(1):70-7.
9. Ngo AD, Taylor R, Roberts CL, Nguyen TV. Association between Agent Orange and birth defects: systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2006 Oct;35(5):1220-30.
10. Goldstone HM, Stegeman JJ. Molecular mechanisms of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin cardiovascular embryotoxicity. *Drug Metab Rev*. 2006;38(1-2):261-89.
11. Leung HW, Karger BD, Paustenbach DJ. Elimination half-lives of selected polychlorinated dibenzodioxins and dibenzofurans in breast-fed human infants. *J Toxicol Environ Health A*. 2006 Mar;69(6):437-43.
12. Geyer HJ, Schramm KW, Felcht EA, Behecht A, Steinberg C, Bruggemann R, et al. Half-lives of tetra-, penta-, hexa-, hepta-, and octachlorodibenzo-p-dioxin in rats, monkeys, and humans—a critical review. *Chemosphere*. 2002 Aug;48(6):631-44.
13. Karger BD, Leung HW, Scott P, Paustenbach DJ, Needham LL, Patterson DG, Jr., et al. Age- and concentration-dependent elimination half-life of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in Sewes children. *Environ Health Perspect*. 2006 Oct;114(10):1596-602.
14. Focant JF, Pirard C, Thielen C, De Pauw E. Levels and profiles of PCDDs, PCDFs and cPCBs in Belgian breast milk. Estimation of infant intake. *Chemosphere*. 2002 Sep;48(8):763-70.
15. Papke O, Ball M, Lis ZA, Scheunert K. Determinants of PCDD/PCDF in whole blood from persons involved in fire incidents. *Chemosphere*. 1990;20(7-9):959-66.
16. Beck H, Dross A, Malthar W. PCDD and PCDF exposure and levels in humans in Germany. *Environ Health Perspect*. 1994 Jan;102 Suppl 1:173-85.

TCDD (23-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring of ethylene oxide**Identity**

Name (parent)	Ethylene oxide
UN number	1040
CAS number	75-21-8
Intervention value (AGW in mg/m ³)	100
Structure	C ₂ H ₄ O

Occurrence

Chemical state (at 20 °C)	Gas
Physical appearances	Flammable gas with a sweet odor
Industrial products	Ethylene oxide is used to make other chemicals, especially ethylene glycol (which is used to make antifreeze and polyester). Further used in insecticides and to sterilize medical equipment and supplies.

Physicochemical properties

Molecular weight	44.1
Vapor pressure (mbar at 25 °C)	1500
Octanol/water partition coefficient (log K _{ow})	-0.3 [1]
Water solubility (in mg/L at 25 °C)	Completely soluble

Toxicokinetics (parent)

Uptake by inhalation	The average alveolar retention of ethylene oxide is 75% - 80% [2].
Uptake by skin absorption	Absorption of gas: <i>in vitro</i> study using human cadaver skin: percutaneous absorption was 1.3% and 46% under occlusion [3].
Uptake via gastrointestinal tract	unlikely to occur
Distribution	rapidly distributed throughout the body
Metabolism	Hydrolysis by epoxide hydrolase and conjugation by glutathione-S-transferase [4]
Excretion via lungs	Excretion of CO ₂ and ethylene oxide. In rats, 12% of ¹⁴ C-ethylene oxide was exhaled as CO ₂ and 1% as ethylene oxide [4].
Excretion via urine	Primary excretion route. In rats, 59% of ¹⁴ C-ethylene oxide was excreted in urine [4].
Excretion via feces	Minor excretion route. In rats, 4.5% of ¹⁴ C-ethylene oxide was excreted in feces [4].

Toxicodynamics

Toxicity	Neurotoxicity, irritation of the eyes, skin, and mucous membranes. Dermal contact with liquid ethylene oxide causes a freezing effect comparable to frostbites [4].
Classifications for carcinogenicity	Group 1, known human carcinogen [5].
Classifications for reprotoxicity	Embryo and fetal toxicity. Exposure increases the rate of miscarriages in female workers. Male and female reproductive systems are target organs for ethylene oxide, cited in ATSDR [4].
Classifications for sensitizing properties	Exposure to ethylene oxide can cause type I, type III and type IV hypersensitivity reactions [6].

ethylene oxide (23.02.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring

Biomarkers	N-2-Hydroxyethylvaline (HOEIV)	N-acetyl-S-(2-hydroxyethyl)cysteine / hydroxyethylmercapturic acid (HEMA) in urine
Molecular weight	161.2	207.25
Involved enzymatic metabolism	Glutathione-S-transferase	Glutathione-S-transferase
Biological material	Blood	Urine
Type of sample	Venous blood	Spot urine
Sampling strategy	Timing of blood sampling is not critical [7]	Several spot samples within a few hours after the accident
Excretion pattern	Hemoglobin adducts have the life-span of the erythrocytes (125 days)	Monophasic excretion HEMA in urine. Half-life HEMA in urine: < 5 h [8]
Materials	Vacutainer tubes, containing coagulant (heparin, sodium edentate). Syringes and needles sterilized by γ -radiation [7]	Polystyrene universal container
Transportation	Within 24 h at 4 °C [7]	4 °C [8]
Storage	-20 °C	-20 °C [8]
Stability	> 5 month at -20 °C (After lysis of the erythrocytes) > 4 years at -20 °C (after globin isolation) [9]	At -70 °C for > 6 years [10]
Measurement principle	GC-MS	HPLC-APCI-MS-MS [10] LC-MS-MS [11]
Aliquot for 1 analysis	5 mL	1 mL [10] 2 mL [11]
Limit of quantification	- 10 pmol HOEIV / gr of Hb (detection limit) [9] - 19 pmol / gram globin (detection limit) (DFG) - Not possible to determine because quantification limit was well below the average background value in non-smokers, non-occupationally exposed people; 5 pmol / g globin was measurable without analytical difficulty [7]	LOD: 0.68 μg / L in a 1 mL urine sample (HPLC-APCI-MS-MS) [10] LOD: 0.5 μg / L urine (LC-MS-MS) [11]
Recommended adjustments	Adjustment for globin content of blood	Adjustment for creatinine
Preferred units for expression of results	$\mu\text{g/L}$	$\mu\text{g HEMA} / \text{g creatinine}$
Conversion factor	1 $\mu\text{g HOEIV} / \text{L blood} = 43.2 \text{ pmol} / \text{gr globin (DFG)}$	1 $\mu\text{g HEMA} / \text{g creatinine} = 0.55 \text{ } \mu\text{mol/mol creatinine}$ 1 $\mu\text{g HEMA} / \text{L urine} = 4.8 \cdot 10^{-3} \text{ } \mu\text{mol/L urine}$
Biological exposure value US	BEL value: 6.8 nmol HOEIV / g globin [12]	n/a
Biological exposure value Germany [13]	Ethylene oxide in air (mg/m^3) 0.92	n/a
	Concentration HOEIV ($\mu\text{g/L blood}$) 45	n/a

ethylene oxide (23.02.2009)

	1.83 3.66	90 180	
Background value	20 pmol / g globin (non-smokers) [7]		2.8 µg/ g creatinine (smokers, United States) 1.1 µg/ g creatinine (non-smokers, United States) [10]
Possible confounders	Smoking, occupational exposure GST polymorphism [8]		Not specific for ethylene oxide, it is also a metabolite of other chemical such as vinyl chloride and ethylene dibromide. Smoking, occupational exposure GST polymorphism [8]
Remark	Other possibilities for biomonitoring are the determination of ethylene oxide in blood or end-exhaled air [2].		

1. <http://www.gasdetection.com/TECH/eto.html>.
2. Brugnone F, Perbellini L, Faccini GB, Pasini F, Bartolucci GB, DeRosa E. Ethylene oxide exposure. Biological monitoring by analysis of alveolar air and blood. *Int Arch Occup Environ Health*. 1986;58(2):105-12.
3. Wester RC, Hartway T, Serranzana S, Maibach HI. Human skin in vitro percutaneous absorption of gaseous ethylene oxide from fabric. *Food Chem Toxicol*. 1997 May;35(5):513-5.
4. ATSDR. Toxicological profile for ethylene oxide. 1990.
5. IARC. Agents reviewed by the IARC monographs, volumes 1-99. 2008 12-05 [cited; Available from: <http://monographs.iarc.fr/>].
6. Bousquet J, Michel FB. Allergy to formaldehyde and ethylene-oxide. *Clin Rev Allergy*. 1991 Fall;11(3):357-70.
7. Boogaard PJ. Use of haemoglobin adducts in exposure monitoring and risk assessment. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2002 Oct 5;778(1-2):309-22.
8. Haufroid V, Merz B, Hofmann A, Tschopp A, Usen D, Holz P. Exposure to ethylene oxide in hospitals: biological monitoring and influence of glutathione S-transferase and epoxide hydrolase polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Apr;16(4):795-802.
9. Bono R, Vincenti M, Meineri V, Pignata C, Saglia U, Giachino O, et al. Formation of N-(2-hydroxyethyl)valine due to exposure to ethylene oxide via tobacco smoke: A risk factor for onset of cancer. *Environ Res*. 1999 Jul;81(1):62-71.
10. Calafat AM, Barr DB, Pirkle JL, Ashley DL. Reference range concentrations of N-acetyl-S-(2-hydroxyethyl)-L-cysteine, a common metabolite of several volatile organic compounds, in the urine of adults in the United States. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 1999 Jul-Aug;9(4):336-42.
11. Schettgen T, Musiol A, Kraus T. Simultaneous determination of mercapturic acids derived from ethylene oxide (HEMA), propylene oxide (2-HPMA), acrolein (3-HPMA), acrylamide (AAMA) and N,N-dimethylformamide (AMCC) in human urine using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2008 Sep;22(17):2629-38.
12. Boogaard PJ, Rocchi PS, van Sittert NJ. Biomonitoring of exposure to ethylene oxide and propylene oxide by determination of hemoglobin adducts: correlations between airborne exposure and adduct levels. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999 May;72(3):142-50.

ethylene oxide (23.02.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

13. Deutsche, Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2008, Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area, Report no. 44, 2008.

ethylene oxide (23.02.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring of hydrogen cyanide and potassium cyanide

Identity

Name (parent)	Hydrogen cyanide	Potassium cyanide
UN number	1613	1680
CAS number	74-90-8	151-50-8
Intervention value (AGW in mg/m ³)	10	n/a
Structure	CHN	KCN

Occurrence

Chemical state (at 20 °C)	Liquid	Solid
Physical appearances	Colorless liquid with a faint bitter almond odor. Very volatile	White solid with a faint bitter almond odor
Industrial products	Cyanide is used or produced in various occupational settings where activities include electroplating, some metal mining and gas works operations, metallurgy, metal cleaning, certain pesticide applications, tanning, photography, and photoengraving. Fire fighters are exposed since HCN is a product of combustion and often released during fires	

Physicochemical properties

Molecular weight	27.0	65.1
Vapor pressure (mbar at 20 °C)	830	Negligible
Octanol/water partition coefficient (log K _{ow})	0.7	- 1.69 (estimated, NIOSH)
Water solubility (in g/100 mL at 25 °C)	Completely soluble	Completely soluble

Toxicokinetics (parent)

Uptake by inhalation	Hydrogen cyanide is rapidly absorbed after inhalation, 58% of hydrogen cyanide is retained in the lungs after inhalation exposure, cited in ATSDR [1]. Cyanide salts (such as potassium cyanide) can be absorbed following the inhalation of cyanide-containing aerosols [2].
Uptake by skin absorption	Uncommon exposure route, but uptake of cyanide through the intact skin is possible [3]. Potassium cyanide has a corrosive effect on the skin, which increases absorption through the skin.
Uptake via gastrointestinal tract	Soluble cyanide salts (such as potassium cyanide) are rapidly absorbed in the gastro-intestinal tract, cited in ATSDR [1]. The dogs dosed with 8.4, 4.4, or 1.6 mg HCN/kg, had absorbed 17, 24, and 72%, respectively of the dose given, before dying, cited in ATSDR [1].
Distribution	Cyanide is rapidly distributed throughout the body by blood. Cyanide does not accumulate in the human body [1].
Metabolism	The principal pathway of cyanide metabolism is conversion to thiocyanate

hydrogen cyanide / potassium cyanide (20.10.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

	catalyzed by either rhodanese (thiosulfate sulfurtransferase) or by 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase. Minor pathways: conversion to 2-aminothiazoline-4-carboxylic acid, incorporation into a 1-carbon metabolic pool, combining with hydroxocobalamin to form cyanocobalamin (vitamin B12), [1].
Excretion via lungs	Minor excretion route; excretion of cyanide, thiocyanate and CO ₂ . In rats subcutaneously injected with [¹⁴ C] sodium cyanide, 4% of injected dose was exhaled, mostly as CO ₂ (90% as CO ₂ and 9% as cyanide) [4].
Excretion via urine	Primary excretion route: thiocyanate and other metabolites are excreted in urine. In rats subcutaneously injected with [¹⁴ C] sodium cyanide, 58% of the injected dose was excreted in urine within 24 hours (79 % as thiocyanate) [4].
Excretion via feces	Minor excretion route. In rats subcutaneously injected with [¹⁴ C] sodium cyanide, 1.2% of the injected dose was excreted in feces within 24 hours [4].

Toxicodynamics

Toxicity	Target organ system: cardiovascular system, central nervous system and respiratory system.
Classifications for carcinogenicity	Not classified by IARC
Classifications for reprotoxicity	Not classified
Classifications for sensitizing properties	Not classified

hydrogen cyanide / potassium cyanide (20.10.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring

Biomarkers	Cyanide in whole blood	Thiocyanate in urine	Thiocyanate in serum
Molecular weight	27.0	58.08	58.08
Involved enzymatic metabolism	-	Cytochrome P-450 system	Cytochrome P-450 system
Biological material	Blood	Urine	Blood
Type of sample	Whole blood	Spot urine	Serum
Sampling strategy	< 1 h	< 1 h	< 1 h
Excretion pattern	Plasma half-life: 20 - 60 minutes, cited in ATSDR Monoexponential decay with a half-life of 1.14 (95% CI: 0.84 – 1.80) [5] (determined in a male after a suicide attempt) Vacutainer tubes containing EDTA	Elimination thiocyanate (in serum): 2.7 days $\pm$ 1.1 [6]	Elimination thiocyanate (in serum): 2.7 days $\pm$ 1.1 [6]
Materials		Polystyrene universal container	A vacuum tube without anticoagulant
Transportation	4 °C	At room temperature (within 7 days) [7]	4 °C
Storage	-20 °C	-20 °C	-20 °C
Stability	Poor stability [8] 2 weeks at -20 °C [9]	14 days at 4 °C > 6 month at -20 °C [7]	Not known
Measurement principle	Colorimetric Fluorescence Amperometry IC-UV/fluorescence (silver electrode) HS-GC-ECD [10] SPME-GC-NPD [11] HS-SPME-GC-MS [12]	Colorimetric König reaction, after anion exchange. Absorbance is measured at 608 nm [10]	Colorimetric reaction with ferric ions in acid, absorption measured at 455 nm
Aliquot for 1 analysis	5 mL	20 mL	5 mL
Limit of quantification	LOQ in water: 0.01 µg/mL (HS-SPME-GC-MS) [12] LOD: 0.7 ng/mL (HS-GC-NPD) [10] LOD: 2.8 ng/mL / LOQ: 3.1 ng/mL (SPME-GC-NPD) [11]	1 µg/mL [10]	Not reported
Recommended	n/a	- Specific gravity	n/a

hydrogen cyanide / potassium cyanide (20.10.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

adjustments		- Adjustment for creatinine - Correction for contribution of smoking	
Preferred units for expression of results	mg/L	mg/L	mg/L
Conversion factor	1 mg/L = 0.037 mmol/L	1 mg/L = $17.22 \cdot 10^{-3}$ mmol/L	1 mg/L = $17.22 \cdot 10^{-3}$ mmol/L
Biological exposure value US	n/a	n/a	n/a
Biological exposure value Germany [13]	n/a	n/a	n/a
Background value	10 µg / 100 mL (nonsmokers) 50 µg / 100 mL (smokers) [2]	2.5 mg / g creatinine (non-smokers) [2]	n/a
Remark	Not specific for cyanide exposure because of natural thiocyanogenic glucosides and cyanogenic glucosides ingredients in the diet that also lead to formation of cyanides. Active smoking an use of the drug sodium nitroprusside also leads to formation of cyanide.		

1. ATSDR. Toxicological profile for cyanide. 2006. <http://www.atsdr.cdc.gov/>
2. Lauwerys R, Hoet P. Industrial chemical exposure, guidelines for biological monitoring: Lewis publishers; 2001.
3. Seidl S, Schwarze B, Betz P. Lethal cyanide inhalation with post-mortem trans-cutaneous cyanide diffusion. Leg Med (Tokyo). 2003 Dec;5(4):238-41.
4. Okoh PN. Excretion of ¹⁴C-labeled cyanide in rats exposed to chronic intake of potassium cyanide. Toxicol Appl Pharmacol. 1983 Sep 15;70(2):335-9.
5. Baud FJ, Borron SW, Bavoux E, Astier A, Hoffman JR. Relation between plasma lactate and blood cyanide concentrations in acute cyanide poisoning. Br Med J. 1996 Jan 6;312(7022):26-7.
6. Schulz V, Bonn R, Kindler J. Kinetics of elimination of thiocyanate in 7 healthy subjects and in 8 subjects with renal failure. Klin Wochenschr. 1979 Mar 1;57(5):243-7.
7. Haque MR, Bradbury JH. Simple method for determination of thiocyanate in urine. Clin Chem. 1999 Sep;45(9):1459-64.
8. Baud FJ. Cyanide: critical issues in diagnosis and treatment. Hum Exp Toxicol. 2007 Mar;26(3):191-201.
9. Lundquist P, Rosling H, Sorbo B. Determination of cyanide in whole blood, erythrocytes, and plasma. Clin Chem. 1985 Apr;31(4):591-5.
10. Shibata M, Inoue K, Yoshimura Y, Nakazawa H, Seto Y. Simultaneous determination of hydrogen cyanide and volatile aliphatic nitriles by headspace gas chromatography, and its application to an in vivo study of the metabolism of acrylonitrile in the rat. Arch Toxicol. 2004 Jun;78(6):301-5.
11. Boadas-Vaello P, Jover E, Llorens J, Bayona JM. Determination of cyanide and volatile alkylnitriles in whole blood by headspace solid-phase microextraction and gas chromatography with nitrogen phosphorus detection. J Chromatogr B 2008 Jul 1;870(1):17-21.
12. Frison G, Zancanaro F, Favretto D, Ferrara SD. An improved method for cyanide determination in blood using solid-phase microextraction and gas chromatography/mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom. 2006;20(19):2932-8.
13. Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2008, Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area, Report no. 44, 2008.

hydrogen cyanide / potassium cyanide (20.10.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring of hydrogen fluoride

Identity

Name (parent)	Hydrogen fluoride (organic/inorganic fluoride containing substances)
UN number	1052 (anhydrous), 1790 (solution) and others
CAS number	7664-39-3
Intervention value (AGW in mg/m ³)	20
Structure	HF

Occurrence

Chemical state (at 20 °C)	gas
Physical appearances	under pressure colorless anhydrous fluid
Industrial products	cleaning, polishing, etching and frosting of surfaces for cleaning purposes and removing of rust. Oil and uranium isotope refining, production of semiconductor products, product of thermal degradation of Teflon

Physicochemical properties

Molecular weight	20.0
Vapor pressure (mbar at 20 °C)	1000
Octanol/water partition coefficient (log Po/w)	-0.9
Water solubility	complete

Toxicokinetics (parent)

Uptake by inhalation	Inhalation of gas/vapor/mist causes irritation and burns in the upper airways
Uptake by skin absorption	Causes severe skin lesions and subsequently penetrates deeply into the skin
Uptake via gastrointestinal tract	Causes burns of the gastrointestinal tract.
Distribution	Accumulation in bone and tooth enamel
Metabolism	n/a
Excretion via lungs	n/a
Excretion via urine	as fluoride ion 51.5 % in children using fluoride for dental caries protection [9]
Excretion via feces	negligible
Elimination kinetics	Elimination is slowed down due to formation of water insoluble salts

Toxicodynamics

Mechanisms of toxicity	Irritation of mucous and respiratory tract membranes. Binds irreversibly to calcium and magnesium ions to form insoluble salts. Low blood calcium results in excitability and seizures of the neurons leading to increased muscle tone, muscle tremors, cramps and tetany. A similar mechanism results in ventricular dysrhythmias and ventricular fibrillation which can lead to cardiac arrest.
Classifications for carcinogenicity	Not classified
Classifications for reprotoxicity	Not classified
Classifications for sensitizing	Not classified

hydrogen fluoride (12.10.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

properties	
------------	--

hydrogen fluoride (12.10.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biomarkers	Fluoride ion in urine	Fluoride in whole blood	Fluoride in plasma
Molecular weight	19.0	19.0	19.0
Involved enzymatic metabolism	n/a	n/a	n/a
Biological material	urine	blood	blood
Type of sample	spot sample	venous sample	venous sample
Sampling strategy	as soon as possible	as soon as possible	as soon as possible
Excretion pattern	In nine workers exposed to AlF_3 the mean (range) half life was 9.0 (6.5-13.5) h. In two of these workers a second half life of 18 and 15 h was observed [1]; Following oral administration of sodium fluoride (NaF) in five volunteers the excretion half-life of fluoride was 5.11 h [2]	Following oral administration of sodium fluoride (NaF) the excretion half-life of fluoride in plasma was 5.78 h in five volunteers [2] and 3.3-6.9 h in serum, following occupational exposure to cryolite (Na_3AlF_6) dust [6]	Following oral administration of sodium fluoride (NaF) the excretion half-life of fluoride in plasma was 5.78 h in five volunteers [2] and 3.3-6.9 h in serum, following occupational exposure to cryolite (Na_3AlF_6) dust [6]
Materials	Polypropylene containers	Heparinized test tubes	Heparinized test tubes
Transportation	at ambient temperature	4 °C	4 °C
Storage	-20 °C	-20 °C	-20 °C
Stability	Not reported	Note reported	Not reported
Pretreatment	Urine samples were prepared for measurement by diluting 10 times with a 0.05 M solution sodium acetate at pH 5.30 [4].	An aliquot of 0.1 mL of the sample was vortexed for 17 min with 0.5 ml of 300 mM of pentafluorobenzyl bromide in acetone with 0.2 ml 0.5 M phosphate buffer (pH 6.8) and heated at 80 °C for 60 min. After cooling to room temp, 1.0 ml of 0.1 mM CB solution in <i>n</i> -hexane was added and vortexed for 1 min and centrifuged for 15 min. A 1.0 µl aliquot of the organic phase was injected into the GC-MS instrument [3].	Each serum was mixed with a double volume of diluting solution (0.075 mol/L sodium acetate solution, pH 4.97.). The pH value was adjusted precisely to 5.38 ± 0.02 using HCl or NaOH [4].
Measurement principle	Ion selective (fluoride) electrode GC-MS [3] flow injection analysis [4]	GC-MS [3]	Ion selective electrode flow injection analysis [4]
Aliquot for 1 analysis	1 mL	1 mL	1 mL
Limit of quantification	LOD: 500 µg/L [3] LOD: 3.0 µg/L [4]	LOD: 500 µg/L [3]	LOD: 3.0 µg/L [4]
Recommended adjustments	Specific gravity	n/a	n/a
Preferred units for expression of results	µmol/mol creatinine	µmol/L	µmol/L
Conversion factor	nmol/L = 62.6 x µg/L µmol/mol creatinine = 5.95 x µg/g creatinine	nmol/L = 62.6 x µg/L µmol/mol creatinine = 5.95 x µg/g creatinine	nmol/L = 62.6 x µg/L µmol/mol creatinine = 5.95 x µg/g creatinine
Biological exposure	n/a	n/a	n/a

hydrogen fluoride (12.10.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

values	
Background value	Background values in children in Texas who used drinking water with fluoride ranged from 1.26 to 1.42 mg/L [10]; in French children 10-14 years of age, who used potassium fluoride or sodium fluoride supplements average fluoride concentrations in urine ranged from 0.28 mg /L (no supplements) to 0.99 mg/L (1.0 mg F/day) [11].
Possible confounders	Occupational exposure or patient's exposure to enflurane, isoflurane and sevoflurane inhalation anesthesia. In patients fluoride was detected up to 24 h following sevoflurane anesthesia [7]; use of fluoridated water and dental paste in dental caries prevention [8]
Remarks:	Comparison of plasma and urine fluoride as a biomarker of fluoride exposure in a volunteer study, resulted in a preference for the use of urinary fluoride as a biomarker of occupational exposure to fluoride [2]

References:

1. Pierre F, Baruthio F, Diebold F, Biette P. Effect of different exposure compounds on urinary kinetics of aluminium and fluoride in industrially exposed workers. *Occup Environ Med.* 1995 Jun;52(6):396-403.
2. Ekstrand J, Ehrnebo M. The relationship between plasma fluoride, urinary excretion rate and urine fluoride concentration in man. *J Occup Med.* 1983 Oct;25(10):745-8.
3. Kage S, Kudo K, Nishida N, Ikeda H, Yoshioka N, Ikeda N. Determination of fluoride in human whole blood and urine by gas chromatography-mass spectrometry. *Forensic Toxicol.* 2008;26:23-6.
4. Itai K, Tsunoda H. Highly sensitive and rapid method for determination of fluoride ion concentrations in serum and urine using flow injection analysis with a fluoride ion-selective electrode. *Clin Chim Acta.* 2001 Jun;308(1-2):163-71.
5. Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2008, Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area, Report no. 44. 2008.
6. Grandjean P, Herder M, Thomassen Y (1990) Fluoride, aluminum and phosphate kinetics in cryolite workers. *J Occup Med* 32:58-63.
7. Nishiyama T, Hanaoka K. (1998) Inorganic fluoride kinetics and renal and hepatic function after repeated sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg.* 87:468-473.
8. Tomori T, Koga H, Takaesu Y (2004) Fluoride analysis of foods for infants and estimation of daily fluoride intake. *Bull Tokyo Dent Coll* 45:19-32.
9. Haftenberger M, Viergutz G, Neumeister V, Hetzer G (2001) Total fluoride intake and urinary excretion in German children aged 3-6 years. *Caries Res* 35:451-457.
10. Baez RJ, Baez MX, Marthaler TM (2000) Urinary fluoride excretion by children 4-6 years old in a south Texas community. *Rev. Panam Salud Publica* 7:242-248.
11. Obry-Musset AM, Bettembourg D, Cahen PM, Voegel JC, Frank RM (1992) Urinary fluoride excretion in children using potassium fluoride containing salt or sodium fluoride supplements. *Caries Res* 26:267-370.

hydrogen fluoride (12.10.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring of hydrogen sulfide**Identity**

Name (parent)	Hydrogen sulfide
UN number	1053
CAS number	7783-06-4
Intervention value (AGW in mg/m^3)	50
Structure	H_2S

Occurrence

Chemical state (at 20 °C)	Gas
Physical appearances	Under pressure (at 20 °C >18.1 bar) colorless fluid
Industrial products	Sewers (product of anaerobic bacteria), crude oil, coal pits, chemical synthesis and metallurgy

Physicochemical properties

Molecular weight	34.1
Vapor pressure (mbar at 20 °C)	18 800
Octanol/water partition coefficient (log Po/w)	0.5
Water solubility (in mg/L at 25 °C)	3000

Toxicokinetics (parent)

Uptake by inhalation	Hydrogen sulfide is readily taken up by inhalation and gas exposure can results in intoxication within minutes.
Uptake by skin absorption	Negligible
Uptake via gastrointestinal tract	Not relevant
Distribution	Quickly distributed throughout the body.
Metabolism	Oxidation by cytochrome oxidases; a major part of inhaled hydrogen sulphide was metabolized within 15 h [1]
Excretion via lungs	Low concentrations are eliminated in healthy subjects [4]. This substance is found in exhaled breath of patients with cystic fibrosis [5] and chronic pancreatitis [6].
Excretion via urine	Approximately 33 % is excreted within 15 h after exposure as calculated from [1]
Excretion via feces	Negligible
Elimination kinetics	Sulfides are in part used for protein synthesis but a surplus is readily eliminated as thiosulfate [4]. No specific on the kinetic pattern are not reported.

Toxicodynamics

Mechanisms of toxicity	Irritating to eyes and conjunctiva. At higher exposures also irritating to mucous membranes, upper and lower airway, and also alveoli but only at high exposure. Asphyxiant due to interruption of the electron transport chain by inactivation of cytochrome oxidase aa3 caused by binding to ferric ion (Fe^{3+}) and thus inhibiting aerobic metabolism and decreasing production of ATP by oxidative phosphorylation. This causes an almost immediate loss of consciousness at high concentrations. Mild symptoms of intoxication include headache, muscle cramp, lung edema.
------------------------	--

hydrogen sulfide (14.10.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Classifications for carcinogenicity	Not classified
Classifications for reprotoxicity	Occupational exposure caused reproduction toxic effects (classification A: unconfirmed human reproductive hazard) [7]; classified in The Netherlands for effects on fertility (cat 3: possible hazard for reduced fertility) and for developmental effects (cat 3: possible hazard for adverse effects on the unborn child) [8]
Classifications for sensitizing properties	Not classified

Biomarkers	Thiosulfate in urine (detected as bis(pentafluorobenzyl) disulfide or as bromobimane complex)
Molecular weight	158.11
Involved enzymatic metabolism	cytochrome oxidase aa3
Biological material	urine
Type of sample	spot sample
Sampling strategy	Collection of samples within 15 hours after exposure [1]
Excretion pattern	Urinary excretion follows zero kinetics. After 17 hours, the urinary concentration is equal to those in controls [1].
Materials	polypropylene bottles with screw cap
Transportation	at ambient temperature if within 3 days [2]
Storage	-20 °C [2]
Stability	3 days at room temperature and up to 18 month at -20 °C [2]
Pretreatment	An aliquot of 0.2 mL of the sample was vortexed with a reagent consisting of 0.5 mL of 20 mM solution of pentafluorobenzyl bromide in acetone, 0.05 mL of 200 mM ascorbic acid solution and 0.05 mL of 5% sodium chloride. Then, 2 mL of 25 mM iodine solution in ethyl acetate, 0.5 mL of internal standard solution (40 mM 1,3,5-tribromobenzene in ethyl acetate) were added. The preparation was again vortexed for 30 s and the mixture was centrifuged at 2500 rpm for 15 min and left to stand for 1 h [2].
Measurement principle	GC-ECD [2] GC-MS
Aliquot for 1 analysis	1 mL
Limit of quantification	LOD: 336 µg / L (GC-ECD) [2]
Recommended adjustments	creatinine correction to adjust for urine density
Preferred units for expression of results	µmol / mol creatinine
Conversion factor	1 nmol/L = 8.92 x µg/L; µmol/mol creatinine = 1.00 x µg/g creatinine
Biological exposure value	n/a
Background level	30 µmol/L [2]; 2.9 ± 2.5 mmol/mol Creatinine [3]
Possible confounders	Hydrogen sulfide is formed endogenously. Possible enhanced endogenous production in cystic fibrosis [5] and chronic pancreatitis [6] and higher production in persons with Down syndrome.
Remarks	Thiosulfate was detected in the urine of a non-fatal victim of poisoning (and blood thiosulfate and sulfide were not detected) Determination of thiosulfate in urine appeared more useful than the determination of sulfide [3].

hydrogen sulfide (14.10.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

References:

1. Kangas J, Savolainen H. Urinary thiosulphate as an indicator of exposure to hydrogen sulphide vapour. *Clin Chim Acta*. 1987 Apr 15;164(1):7-10.
2. Kage S, Takekawa K, Kurosaki K, Imamura T, Kudo K. The usefulness of thiosulfate as an indicator of hydrogen sulfide poisoning: three cases. *Int J Legal Med*. 1997;110(4):220-2.
3. Kage S, Kashimura S, Ikeda H, Kudo K, Ikeda N Fatal and nonfatal poisoning by hydrogen sulfide at an industrial waste site. *J. Forensic Sci* 47:652-655.
4. Olson KR (2009) Is hydrogen sulfide a circulating "Gasotransmitter" in vertebrate blood? *Biochim Biophys Acta* [published ahead of print]
5. Barker M, Hengst M, Schmid J, Buers HJ, Mittermaier B, Klemp D, Koppmann R (2006) Volatile organic compounds in the exhaled breath of young patients with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J* 27:929-936.
6. Morselli-Labate AM, Fantini L, Pezzilli R (2007) Hydrogen sulfide, nitric oxide and a molecular mass 66 u substance in the exhaled air of chronic pancreatitis patients.
7. Reprotext database by Micromedia. <http://csi.micromedex.com/X/Rera.htm>
8. SZW list of reprotoxic substances (Staatscourant, January 15, 2009)

hydrogen sulfide (14.10.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring of methyl bromide**Identity**

Name (parent)	Methyl bromide
UN number	1062
CAS number	74-83-9
Intervention value (AGW in mg/m ³)	200
Structure	CH ₃ Br

Occurrence

Chemical state (at 20 °C)	Gas
Physical appearances	Colorless gas
Industrial products	Methyl bromide is used to fight pests, e.g. rats, insects, fungus and is used for production of brominated chemicals

Physicochemical properties

Molecular weight	95.0
Vapor pressure (mbar at 20 °C)	1900
Octanol/water partition coefficient (log P _{o/w})	1.19 [1]
Water solubility (in g/100mL at 20 °C)	1.5

Toxicokinetics (parent)

Uptake by inhalation	In rats, approximately 50% is absorbed at low concentrations (50 – 300 nmol/L). At higher concentrations 37% (5700 nmol/L) and 27% (10400 nmol/L) were absorbed [2].
Uptake by skin absorption	In humans accidental reports indicate skin absorption [3]. In rats a rapid increase in the concentration of plasma bromide ion was observed in upon topical treatment [4].
Uptake via gastrointestinal tract	Rats given [¹⁴ C]-methyl bromide in corn oil absorbed nearly all methyl bromide, < 3% of radioactivity was excreted in feces [5].
Distribution	After absorption, methyl bromide is distributed throughout the body [6].
Metabolism	Conjugation with glutathione, both non-enzymatic and catalyzed by glutathione-S-transferase to methylglutathione. Methylglutathione is transformed in S-methylcysteine by transpeptidases [7].
Excretion via lungs	In rats 66 h following inhalation exposure <4% of the dose was exhaled 50% as methyl bromide and 50 % as CO ₂ [2]. In rats 72 h following oral administration 4 % of the dose was exhaled as methyl bromide and 32% as CO ₂ [5]. In rats 72 h following intraperitoneal administration 20% of the dose was exhaled as methyl bromide and 45% as CO ₂ [5]
Excretion via urine	In rats 66 h following inhalation exposure 50 % of the dose was excreted in urine [2]. In rats 72 h following oral administration 43 % of the dose was excreted in urine [5]. In rats 72 h following intraperitoneal administration 16% of the dose was excreted in urine [5]. [5]
Excretion via feces	Minor excretion route, independent of route of administration. In rats, 66 h following inhalation exposure or 72 h following oral or intraperitoneal administration <3% of the dose was excreted in feces [2, 5].

methyl bromide (27.02.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Toxicodynamics

Mechanisms of toxicity	Neurological toxicity, lung injury: edema and hemorrhagic lesions, renal toxicity, irritation of the eyes and skin
Classifications for carcinogenicity	Group 3, IARC [8]
Classifications for reprotoxicity	Exposure of female rats to dose levels up to 30 mg/kg/day and female rabbits to dose levels up to 10 mg/kg/day, during gestation days 6 to 15, were not fetotoxic or teratogenic to rat and rabbit fetuses. At these levels, maternal toxicity was evident [9]. From a two-generation study in rats it was concluded that total bromine residues in the diet at levels of up to 500 ppm do not affect reproductive performance including viability of offspring in rats [10]. In male animals, effects on the testes (delayed formation of spermatozoa, tubular degeneration, atrophy) have been observed in rats and mice exposed to 160-405 ppm for 1-6 weeks or 120 ppm for 13 weeks, cited in ATSDR [6]
Classifications for sensitizing properties	Not classified

methyl bromide (27.02.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring

Biomarkers	S-Methylcysteine adduct in hemoglobin	S-methylcysteine albumin adducts	Bromide in whole blood	Bromide in plasma	Bromide in serum	Bromide in urine
Molecular weight	135,18	135,18	79,904	79,904	79,904	79,904
Involved enzymatic metabolism	Glutathion-S-transferase, transpeptidases [7]	Glutathion-S-transferase, transpeptidases [7]	Nucleophilic displacement of the bromide ion [6]	Nucleophilic displacement of the bromide ion [6]	Nucleophilic displacement of the bromide ion [6]	Nucleophilic displacement of the bromide ion [6]
Biological material	Blood	Blood	Blood	Blood	Blood	Urine
Type of sample	Blood	Blood	Blood	Blood	Blood	Morning spot urine
Sampling strategy	Adducts are stable during the lifespan of globin (126 days)	< 1 month	< 1 month	< 1 month	< 1 month	< 1 month
Excretion pattern	Globin adducts are stable during the lifespan of globin, approximately 120 days. [11]	Biological half-life of albumin is 20 days [11]	Half-life of 12 days in healthy people, cited in ATSDR [6].	Biological half-life of bromide in humans: 10-12 days [14, 15]	Biological half-life of the bromide-ion is 10 – 12 days [16]	Slow first order process with a half-life ranging from 10.5 to 14 days [17].
Materials	Vacutainer tubes, containing coagulant (e.g. heparin, EDTA)	Vacutainer tubes, containing coagulant (e.g. heparin, EDTA)	Blood collection tube with anticoagulant, e.g. EDTA	Blood collection tube with lithium heparin	Hard plastic or glass collection tube without any anticoagulant	nitric acid rinsed high density polyethylene bottles [18]
Transportation	-20 °C	-20 °C	-20 °C	-20 °C [19]	-20 °C	Cooled (chilled in with gel ice) [18]
Storage	-20 °C	-20 °C	-20 °C [20]	-20 °C	-20 °C [21]	-30 °C [22]
Stability	Not reported	Not reported	Not reported	7 days at -20 °C (bromate) [19]	Not reported	Not reported
Pretreatment	Isolation of hemoglobin and Edman degradation	Isolation of albumin		Plasma was treated with acetonitrile to precipitate bulk proteins and lipids. The resulting	1:10 dilution with 2 mmol/L potassium thiocyanate as an internal standard and directly injected [21]; oxidation of bromide to bromine and reaction with phenolsulfon-	Methylation of bromide ion to methyl bromide [18, 22]

methyl bromide (27.02.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Measurement principle	HPLC with precolumn fluorescent derivatization [11]; LC/ESMS/SIM [26]	HPLC with precolumn fluorescent derivatization [11]	GC-MS [27]	IC-ICP-MS [19]	actetonitrile extract was further concentrated using nitrogen and then diluted in water [19]	phthalate followed by a photometric determination [23]; filter the sample through an 30 000 cut-off membrane ultrafilter-paper [24]; ultra filtration cartridge to remove substances with > 10000 Dalton and centrifuged at 3000 rpm for 5 min [25]	ECD-GC [22] ICP-MS [18]
Aliquot for 1 analysis	9 mL [11] 2 mL [26]	9 mL [11]	1 mL	1 mL [19] – 10 mL			0.25 mL [28] 1 mL [18]
Limit of quantification	LOD: 200 fmol (HPLC with precolumn fluorescent derivatization) [11] LOD: 2 nmol/g globin (HPLC-MS-MS) [29]	LOD: 200 fmol (HPLC with precolumn fluorescent derivatization) [11] LOD: 2 nmol/g globin (HPLC-MS-MS) [29]	LOD: 1000 µg/L (GC-MS) [27] LOQ: 2000 µg/L (GC-MS) [27]	5 µg/L (method reporting limit) [19] 1 µg/L (instrument detection limit) [19]			LOD: 10 µg/L (EOD-GC) [28] LOD: 100 µg/L (ICP-MS) [18]
Recommended adjustments	Adjustment for globin	Adjustment for globin	n/a	n/a			Adjustment for specific gravity [22]
Preferred units for expression of results	ng/g globin	ng/g globin	mg/L	µg/L [19]			nmol / mol creatinine
Conversion factor	n/a	n/a	$1 \mu\text{g} / \text{L} = 1.25 \cdot 10^{-2} \mu\text{mol} / \text{L}$	$1 \mu\text{g} / \text{L} = 1.25 \cdot 10^{-2} \mu\text{mol} / \text{L}$			$1 \mu\text{g} / \text{L} = 1.25 \cdot 10^{-2} \mu\text{mol} / \text{L}$
Biological exposure value US	n/a	n/a	n/a	n/a			n/a
Biological	n/a	n/a	n/a	n/a			n/a

methyl bromide (27.02.2009)

exposure value Germany [30]						
Background level	16.4 nmol / g globin [31]	3.9 +/- 1.9 µmol/l (range 1.4--6.5 µmol/l) [32]	5.3 ± 1.4 mg/L (mean ± SD) (range: 2.5 to 11.7 mg/L) [33]	5-7 mg/L [19]	4.13 ± 1.05 mg/L (mean serum bromide level ± SD) (Germany, base don a group of 64 healthy and non-occupationally exposed volunteers) [23]	3.9 ± 1.1 mg / g creatinine (average ± SD) (USA, based on 7 controls) [18]
Possible confounders	Occupational exposure to methyl bromide or other industrial products such as 1-bromopropane, 2-bromopropane and ethyl bromide. Fruit and vegetables are sometimes fumigated with methyl bromide.					
Remarks	1. Not specific for methyl bromide exposure: bromide is also formed after exposure to among others 1-bromopropane, 2-bromopropane and ethyl bromide [22]. 2. Half-life of bromide ion in rats is dependent on the chloride status of the rat (Bromide half-lives varied from 2.5 days at high-chloride intake, via 3.5 days at normal dietary chloride intake, to 25 days at low-chloride intake) 3. About 25% of the population in Western countries are so-called "non-conjugators", i.e., possess little or none of this enzyme which catalyzes the reaction between methyl bromide and glutathione [1]					

References

1. DePierre JW. Mammalian Toxicity of Organic Compounds of Bromine and Iodine. The Handbook of Environmental Chemistry. 2003;3:205 - 51.
2. Medinsky MA, Dutcher JS, Bond JA, Henderson RF, Mauderly JL, Snipes MB, et al. Uptake and excretion of [¹⁴C]methyl bromide as influenced by exposure concentration. Toxicol Appl Pharmacol. 1985 Apr;78(2):215-25.
3. Hazemans-Boer M, Toonstra J, Meulenbelt J, Zwaveling JH, Sangster B, van Vloten WA. Skin lesions due to exposure to methyl bromide. Arch Dermatol. 1988 Jun;124(6):917-21.
4. Yamamoto O, Hori H, Tanaka I, Asahi M, Koga M. Experimental exposure of rat skin to methyl bromide: a toxicokinetic and histopathological study. Arch Toxicol. 2000 Feb;73(12):641-8.
5. Medinsky MA, Bond JA, Dutcher JS, Birnbaum LS. Disposition of [¹⁴C]methyl bromide in Fischer-344 rats after oral or intraperitoneal administration. Toxicology. 1984 Sep 14;32(3):187-96.
6. ATSDR. Toxicological profile for bromomethane. 1992. <http://www.atsdr.cdc.gov/>
7. Garnier R, Rambourg-Schepens MO, Muller A, Hallier E. Glutathione transferase activity and formation of macromolecular adducts in two cases of acute methyl bromide poisoning. Occup Environ Med. 1996 Mar;53(3):211-15.
8. IARC. Agents reviewed by the IARC monographs, volumes 1-99. 2008 12-05 [cited; Available from: <http://monographs.iarc.fr/>]
9. Kaneda M, Hojo H, Teramoto S, Maika K. Oral teratogenicity studies of methyl bromide in rats and rabbits. Food Chem Toxicol. 1998 May;36(5):421-7.
10. Kaneda M, Hatakenaka N, Teramoto S, Maika K. A two-generation reproduction study in rats with methyl bromide-fumigated diets. Food Chem Toxicol. 1993 Aug;31(8):533-42.
11. Müller AMF, Hallier E, Westphal G, Schröder KR, Bolt HM. Determination of methylated globin and albumin for biomonitoring of exposure to methylating agents using HPLC with precolumn fluorescent derivatization. Fresenius J Anal Chem. 1994;350:712 - 5.

methyl bromide (27.02.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

12. Hori H, Hyakudo T, Oyabu T, Ishimatsu S, Yamato H, Tanaka I. Effects of inhaled methyl bromide gas on the metabolic system and kinetics of bromine ion in rats. *J Uoeh.* 2002 Jun 1;24(2):151-60.
13. Honma T, Miyagawa M, Sato M, Hasegawa H. Neurotoxicity and metabolism of methyl bromide in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1985 Nov;81(2):183-91.
14. Rauws AG. Pharmacokinetics of bromide ion—an overview. *Food Chem Toxicol.* 1983 Aug;21(4):379-82.
15. Sangster B, Blom JL, Sekhuis VM, Loeber JG, Rauws AG, Koedam JC, et al. The influence of sodium bromide in man: a study in human volunteers with special emphasis on the endocrine and the central nervous system. *Food Chem Toxicol.* 1983 Aug;21(4):409-19.
16. Hustinx WN, van de Laar RT, van Huffelen AC, Verwey JC, Moulenbelt J, Savellou TJ. Systemic effects of inhalational methyl bromide poisoning: a study of nine cases occupationally exposed due to inadvertent spread during fumigation. *Br J Ind Med.* 1993 Feb;50(2):155-9.
17. Ryan M, Baumann RJ. Use and monitoring of bromides in epilepsy treatment. *Pediatr Neurol.* 1999 Aug;21(2):523-8.
18. Hanley KW, Petersen M, Curwin BD, Sanderson WT. Urinary bromide and breathing zone concentrations of 1-bromopropane from workers exposed to flexible foam spray adhesives. *Ann Occup Hyg.* 2006 Aug;50(5):599-607.
19. Quinones O, Snyder SA, Colruvo JA, Fisher JW. Analysis of bromate and bromide in blood. *Toxicology.* 2006 Apr 17;221(2-3):229-34.
20. Corina DL, Ballard KE, Grice D, Eade OE, Lucas K. Bromide measurement in serum and urine by an improved gas chromatographic method. *J Chromatogr.* 1979 Mar 1;162(3):382-7.
21. Pascali JP, Trettene M, Bortolotti F, de Paoli G, Gottardo R, Tagliaro F. Direct analysis of bromide in human serum by capillary electrophoresis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2005 Jul 24;839(1-2):2-5.
22. Kawai T, Zhang ZW, Moon CS, Shimbo S, Watanabe T, Matsuda-Inoguchi N, et al. Comparison of urinary bromide levels among people in East Asia, and the effects of dietary intakes of cereals and marine products. *Toxicol Lett.* 2002 Aug 5;134(1-3):285-93.
23. Müller M, Reinhold P, Lange M, Zeise M, Jürgens U, Haller E. Photometric determination of human serum bromide levels—a convenient biomonitoring parameter for methyl bromide exposure. *Toxicol Lett.* 1999 Jun 30;107(1-3):155-9.
24. Michigami Y, Yamamoto Y, Ueda K. Determination of nitrite, sulphate, bromide and nitrate in human serum by ion chromatography. *Analyst.* 1989 Oct;114(10):1201-5.
25. Tanaka H, Nakajima M, Fujisawa M, Kasanuki M, Hori Y, Yoshikawa H, et al. Rapid determination of total bromide in human serum using an energy-dispersive X-ray spectrometer. *Biol Pharm Bull.* 2003 Apr;26(4):457-61.
26. Sannolo N, Mamone G, Ferranti P, Basile A, Malorni A. Biomonitoring of human exposure to methyl bromide by isotope dilution mass spectrometry of peptide adducts. *J Mass Spectrom.* 1999 Oct;34(10):1028-32.
27. Kage S, Kudo K, Ikeda H, Tajima A, Ikeda N. Determination of bromide in whole blood and urine from humans using gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2005 Mar 25;817(2):335-9.
28. Kawai T, Okada Y, Odachi T, Honguchi S, Zhang Z, Moon C, et al. Diffusive sampling and biological monitoring of 2-bromopropane. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1997 Jul;33(1):23-8.
29. Ferranti P, Sannolo N, Mamone G, Fiume I, Carbone V, Tornqvist M, et al. Structural characterization by mass spectrometry of hemoglobin adducts formed after in vivo exposure to methyl bromide. *Carcinogenesis.* 1996 Dec;17(12):2661-71.
30. Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2008. Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area. Report no. 44. 2008.
31. Bailey E, Connors TA, Farmer PB, Gorf SM, Rickard J. Methylation of cysteine in hemoglobin following exposure to methylating agents. *Cancer Res.* 1981 Jun;41(6):2514-7.
32. Armstrong MD. N-delta-acetylornithine and S-methylcysteine in blood plasma. *Biochim Biophys Acta.* 1979 Nov 1;587(4):638-42.
33. Olszczy HA, Rossler J, Hegarty J, Geoghegan P. Background levels of bromide in human blood. *J Anal Toxicol.* 1998 May-Jun;22(3):225-30.

methyl bromide (27.02.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring of polycyclic aromatic hydrocarbons

Identity

Name (parent)	Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)
UN number	n/a
CAS number	130498-29-2
Intervention value (mg/m ³)	n/a
Structure	Group of over 100 chemicals; organic substances made up of carbon and hydrogen atoms grouped into at least two condensed aromatic ring structures

Occurrence

Chemical state (at 20 °C)	Solid
Physical appearances	Colorless, white, or pale yellow-green solids
Industrial products	Creosote; coal coking; production of aluminum, steel and iron; used as intermediate in the synthesis of several industrial products (e.g. dyes and pesticides); present in coal tar; product of incomplete combustion

Physicochemical properties

Molecular weight	Several compounds: range 128.2 (naphthalene) to 506.6 (hexabenz[a,c,d,f,j,l-m,o]perylene; C ₄₂ H ₂₂)
Vapor pressure (mbar at 25 °C)	Low vapor pressure: 0.10 (naphthalene) - $2 \cdot 10^{-12}$ (coronene) mbar
Octanol/water partition coefficient (log Po/w)	Relatively high (highly lipophilic): e.g. 3.3 (naphthalene) - 5.97 (benzo[a]pyrene) - 6.84 (dibenz[a,h]anthracene) - 7.30 (coronene)
Water solubility (in mg/L at 25 °C)	Low to insoluble: e.g. 0.135 mg/L for pyrene, $1.6 \cdot 10^{-3}$ mg/L for benzo[a]pyrene

Toxicokinetics (parent)

Uptake by inhalation	Deposition of ultrafine particles derived from combustion sources. Influenced by carrier particles and solubility of the PAH, extent of absorption not known [1].
Uptake by skin absorption	Extent of absorption variable among the different compounds and is affected by the vehicle of administration [1]. In coke oven workers of the skin contamination with pyrene 75% (28-95%) and of skin contamination with benzo[a]pyrene 51% (8-92%) was absorbed [2].
Uptake via gastrointestinal tract	Dependent on lipophilicity: oral absorption increases with more lipophilic compounds or in the presence of oils in the GI tract [1].
Distribution	Distributed rapidly to highly perfused organs, accumulates in fatty tissues.
Metabolism	Phase 1 (among others CYP 450) and phase 2 metabolism.
Excretion via lungs	Not common due to low vapor pressure.
Excretion via urine	Low molecular weight PAHs (3 or fewer aromatic rings) [3].
Excretion via feces	Main excretion route for PAHs; PAHs with higher molecular weight (more than 3 aromatic rings) [3].

PAH (24-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Toxicodynamics

Mechanisms of toxicity	Formation of reactive metabolites (e.g. epoxides) which covalently bind to DNA explaining genotoxicity. PAHs are also phototoxic.
Classifications for carcinogenicity	IARC classifications range from human carcinogen (benzo[a]pyrene, group 1); to probably carcinogenic to humans (dibenz[a,h]anthracene, group 2A); to possibly carcinogenic to humans (benz[a]anthracene, group 2B) to not classifiable (pyrene, group 3) [4]
Classifications for reprotoxicity	Benzo[a]pyrene is reprotoxic in animals [1]
Classifications for sensitizing properties	Benzo[a]pyrene is a skin sensitizer [5]

Biological monitoring

Biomarkers	1-hydroxypyrene in urine (1-OHP)
Molecular weight	218.3
Involved enzymatic metabolism	Cytochrome P450 (most important: CYP1A1, CYP1B1, CYP1A2); glucuronisyltransferase (glucuronidation of 1-OHP)
Biological material	Urine
Type of sample	Spot urine
Sampling strategy	Collection of several spot samples over 1-2 days / collection of 24 hour urine
Half life of excretion	Triphasic urinary elimination: $T_{1/2}$ is 5 hours, 22 hours and 17 days [6]
	First-order kinetics
Materials	Polystyrene universal container (30 mL)
Transportation	At 4 °C, within 24 hours
Storage	-20 °C (> 6 month)
Stability	At 4 °C for 24 h; at -20 °C for > 6 month
Measurement principle	HPLC and fluorescence; GC-MS
Limit of quantification	2 µg/L (limit of determination)
Aliquot for 1 analysis	5 mL (collection) / 2 mL (for analysis)
Recommended adjustments	Use creatinine for correction of urine density
Preferred units for expression of results	µmol 1-OHP / mol creatinine (spot urine) or µmol 1-OHP / 24 h
Conversion factor	1 µmol 1-OHP / mol creatinine = 1.929 µg/g creatinine 1 µmol 1-OHP / 24 hours = 218.3 µg / 24 h
Biological exposure value US	0.49 µmol 1-OHP / mol creatinine (at end-of-shift and end-of-workweek). Workers with a value above this level should be classified as occupationally exposed [7]. If pyrene and benzo[a]pyrene was measured from air, surface or skin samples the following adjustment may be made: $1 \mu\text{g } 1\text{-OHP} / \text{L} = (\text{pyrene/benzo[a]pyrene})/2.5$. The proposed value has a 'Nq notation' because of lack of quantitative relationship with exposure [7].
Biological Limit Values Germany (workers)	Not available
BIOMONECS background in non-smoking m/f adults (based on P0.95)	0.09 µmol 1-OHP / mol creatinine [8]
Reference value	< 2 µg / g creatinine [9]
Possible confounders	Use of coal tar products (tar shampoo, wood preservatives, creosote),

PAH (24-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

	smoking, diet (consumption grilled products)
--	--

PAH (24-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

References

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for polycyclic aromatic hydrocarbons. 1995.
2. VanRooy JG, Bodelier-Bade MM, Jongeneelen FJ. Estimation of individual dermal and respiratory uptake of polycyclic aromatic hydrocarbons in 12 coke oven workers. *Br J Ind Med*. 1993 Jul;50(7):623-32.
3. Ciganek M, Neca J. Polycyclic aromatic hydrocarbons in porcine and bovine organs and tissues. *Veterinari Medicina*. 2006;51(5):239-47.
4. International Agency for Research on Cancer (IARC). Agents reviewed by the IARC monographs, volumes 1-99. 2008
5. Basketter DA, Lea LJ, Cooper K, Stocks J, Dickens A, Pate I, et al. Threshold for classification as a skin sensitizer in the local lymph node assay: a statistical evaluation. *Food Chem Toxicol*. 1999 Dec;37(12):1167-74.
6. Jongeneelen FJ, Anzion RB, Scheepers PT, Bos RP, Henderson PT, Nijenhuis EH, et al. 1-Hydroxypyrene in urine as a biological indicator of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in several work environments. *Ann Occup Hyg*. 1988;32(1):35-43.
7. American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH). TLVs and BEIs. 2008.
8. Scheepers PTJ. Biomarkers of exposure to carcinogens. In: Sons Wa, editor. *General and applied toxicology*; 2008.
9. Lauwerys R, Hoet P. *Industrial chemical exposure, guidelines for biological monitoring*; Lewis publishers; 2001.

PAH (24-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring of styrene**Identity**

Name (parent)	Styrene
UN number	2055
CAS number	100-42-5
Intervention value (AGW in mg/m ³)	1000
Structure	C ₈ H ₈

Occurrence

Chemical state (at 20 °C)	Liquid
Physical appearances	Colorless liquid with a sweet smell
Industrial products	Combustion product (automobile exhaust, cigarette smoke), styrene is used to produce plastic and rubber.

Physicochemical properties

Molecular weight	104.2
Vapor pressure (mbar at 20 °C)	7
Octanol/water partition coefficient (log K _{ow})	3.2
Water solubility (in g/100 mL)	0.03

Toxicokinetics (parent)

Uptake by inhalation	Retention of inhaled styrene in humans was found to range from 42% to 97% [1].
Uptake by skin absorption	Skin absorption of its vapor phase is negligible [1]. In a human experiment, where liquid styrene was applied to the forearms of male volunteers, it was found that the absorption rate of liquid styrene was 9 to 15 mg/cm ² /hr, and the absorption rates from aqueous solutions were 40-180 µg/cm ² /hr at a mean (range) dose of 66 (5-269) mg/L [2]. In a human experiment with male volunteers who dipped their right hand into liquid styrene, the absorption rate of styrene was 1 ± 0.5 µg/cm ² /min [3].
Uptake via gastrointestinal tract	Uptake of styrene from the gastrointestinal tract was rapid and complete in rats deprived of food overnight and administered, via gavage, 9.3 mg/kg styrene in aqueous solution. The uptake was much slower when styrene was administered in vegetable oil [4].
Distribution	Styrene is distributed throughout the body, with highest concentrations in adipose tissue.
Metabolism	There are several metabolic pathways for styrene: The primary pathway is oxidation of the side chain by cytochrome P450 to form styrene 7,8-oxide. Styrene oxide is predominantly metabolized by epoxide hydrolase to form styrene glycol; styrene glycol is subsequently converted to mandelic acid, phenylglyoxylic acid, and hippuric acid. Styrene 7,8-oxide can also be conjugated with glutathione to ultimately form phenylhydroxylethylmercapturic acids. A minor pathway of styrene metabolism involves the formation of phenylacetaldehyde from styrene 7,8-oxide or cytochrome P450 conversion of styrene to phenylethanol and subsequent metabolism to phenylacetic acid. An alternative minor pathway involves ring oxidation resulting in the production of styrene 3,4-oxide, which is further metabolized to 4-vinylphenol [5].
Excretion via lungs	After subcutaneous injection of styrene-8- ¹⁴ C in rats, 12% was excreted as CO ₂ and 3% as unchanged styrene after 24 hours [6]. < 5% is excreted as unchanged styrene with expired air [1].
Excretion via urine	Major route of elimination. Excretion as unchanged styrene or metabolites (e.g. mandelic acid and phenylglyoxylic acid).

Styrene (26.02.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

	After subcutaneous injection of styrene- β - 14 C in rats, 71% was excreted in urine after 24 hours [6].
Excretion via feces	Minor excretion route. After subcutaneous injection of styrene- β - 14 C in rats, <3% was excreted in feces after 24 hours [6].

Toxicodynamics

Toxicity	Neurotoxicity; the central nervous system is the critical target organ [5]. Irritation of the skin, eyes and mucous membranes [5]
Classifications for carcinogenicity	Group 2B, IARC-classification [7]
Classifications for reprotoxicity	Animal studies: Teratogenic effects of styrene are only seen at exposure levels causing maternal toxicity [8].
Classifications for sensitizing properties	Exposure to styrene can cause allergic contact dermatitis and asthma [9, 10].

Styrene (26.02.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring

Biomarkers	Mandelic acid (MA) in urine	Phenyl glyoxylic acid (PGA) in urine	Styrene in whole blood
Molecular weight	152.1	150.1	104.2
Involved enzymatic metabolism	CYP 450 and epoxide hydrolase, alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase [5]	CYP 450 and epoxide hydrolase, alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase [5]	-
Biological material	Urine	Urine	Blood
Type of sample	Spot urine	Spot urine	Whole blood
Sampling strategy	< 24 h	< 24 h	< 1 h
Excretion pattern	Bi-phasic elimination pattern, with half-lives of 4-9 h (fast elimination phase) and 17 - 25 h (slow elimination phase) [11]	Half-life of 11 h in a one compartment model simulation [11]	Excretion pattern styrene from blood: bi-phasic with half-lives of 0.58 and 13.0 hours [5]
Materials	Polystyrene universal container	Polystyrene universal container	Vacutainers containing heparin
Transportation	Room temperature [12]	4 °C (within 4 hours) [12]	4 °C
Storage	4 °C or -20 °C	-20 °C [12]	4 °C
Stability	Up to 70 days at 4 °C and -20 °C [12]	4 days at 4 °C [13] Up to 70 days at -20 °C [12]	Not reported
Measurement principle	HPLC	HPLC	GC-MS [14]; headspace solid-phase microextraction (SPME) / GC / MS [15]
Aliquot for 1 analysis	1 mL [16]	1 mL [16]	3 mL
Limit of quantification	0.015 g / L (limit of detection) [16]	0.002 g / L (limit of detection) [16]	0.008 ng / mL (limit of detection) (GC-MS) [14] 30 pg/mL (SPME-GC-MS) [15]
Recommended adjustments	Creatinine	Creatinine	n/a
Preferred units for expression of results	mg / g creatinine	mg / g creatinine	mg/L
Conversion factor	1 mg / g creatinine = 0.74 mmol / mol creatinine	1 mg / g creatinine = 0.75 mmol / mol creatinine	1 mg/L = $9.60 \cdot 10^{-9}$ mmol / L
Biological exposure value US [17]	400 mg / g creatinine (MA + PGA in urine; end of shift)		0.2 mg/L (end of shift)
Biological exposure value Germany [18]	600 mg / g creatinine (excretion of MA + PGA in urine)		n/a
Background value	Not available		Median: 172 ng/L Range: 7 - 963 ng/L [19]
Possible confounders	Active smoking Ethanol in combination with styrene reduces the elimination rate of MA and PGA [1]		Active smoking

Styrene (26.02.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

References

1. Lauwerys R, Hoet P. Industrial chemical exposure, guidelines for biological monitoring. Lewis publishers; 2001.
2. Dutkiewicz T, Tyras H. Skin absorption of toluene, styrene, and xylene by man. *Br J Ind Med*. 1968 Jul;25(3):243.
3. Berode M, Droz PO, Guillemin M. Human exposure to styrene. VI. Percutaneous absorption in human volunteers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1985;55(4):331-6.
4. Withey JR. Quantitative analysis of styrene monomer in polystyrene and foods including some preliminary studies of the uptake and pharmacodynamics of the monomer in rats. *Environ Health Perspect*. 1976 Oct;17:125-33.
5. ATSDR. Draft toxicological profile for styrene. 2007.
6. Danishefsky I, Willhite M. The metabolism of styrene in the rat. *J Biol Chem*. 1954 Dec;211(2):549-53.
7. IARC. Agents reviewed by the IARC monographs, volumes 1-99. 2008 12-05 [cited; Available from: <http://monographs.iarc.fr/>]
8. Brown NA, Lamb JC, Brown SM, Neal BH. A review of the developmental and reproductive toxicity of styrene. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2000 Dec;32(3):228-47.
9. Sjoborg S, Fregert S, Trulsson L. Contact allergy to styrene and related chemicals. *Contact Dermatitis*. 1984 Feb;10(2):94-6.
10. Hayes JP, Lambourn L, Hopkirk JA, Durham SR, Taylor AJ. Occupational asthma due to styrene. *Thorax*. 1991 May;46(5):396-7.
11. Symanski E, Bergamaschi E, Mutti A. Inter- and intra-individual sources of variation in levels of urinary styrene metabolites. *Int Arch Occup Environ Health*. 2001 Jul;74(5):336-44.
12. Kivisto H, Pekari K, Aitio A. Analysis and stability of phenylglyoxylic and mandelic acids in the urine of styrene-exposed people. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993;64(6):399-403.
13. Eitaki Y, Kawai T, Kishi R, Sakurai H, Ikeda M. Stability in urine of authentic phenylglyoxylic and mandelic acids as urinary markers of occupational exposure to styrene. *J Occup Health*. 2008 May;50(3):221-8.
14. Sexton K, Adgate JL, Church TR, Ashley DL, Needham LL, Ramachandran G, et al. Children's exposure to volatile organic compounds as determined by longitudinal measurements in blood. *Environ Health Perspect*. 2005 Mar;113(3):342-9.
15. Chambers DM, McElprang DO, Waterhouse MG, Blount BC. An improved approach for accurate quantitation of benzene, toluene, ethylbenzene, xylene, and styrene in blood. *Anal Chem*. 2006 Aug 1;78(15):5375-83.
16. Marhuenda D, Prieto MJ, Periago JF, Marti J, Perbellini L, Cardona A. Biological monitoring of styrene exposure and possible interference of acetone co-exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 1997;69(5):455-60.
17. ACGIH. TLVs and BEIs. 2008.
18. Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2008, Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area. Report no. 44. 2008.
19. Bruhnone F, Perbellini L, Wang GZ, Maranelli G, Raineri E, De Rosa E, et al. Blood styrene concentrations in a "normal" population and in exposed workers 16 hours after the end of the workshift. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993;65(2):125-30.

Styrene (26.02.2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring of toluene

Identity

Name (parent)	Toluene
UN number	1294
CAS number	108-88-3
Intervention value (AGW in mg/m ³)	1000
Structure	C ₇ H ₈

Occurrence

Chemical state (at 20 °C)	Liquid
Physical appearances	Colorless liquid with a sweet odor
Industrial products	Gasoline, paint, adhesives, varnishes, thinners

Physicochemical properties

Molecular weight	92.1
Vapor pressure (mbar at 20 °C)	28
Octanol/water partition coefficient (log Po/w)	2.7
Water solubility (in g/100 mL at 20 °C)	insoluble

Toxicokinetics (parent)

Uptake by inhalation	Uptake of toluene is estimated to be 40-60% of the total amount inhaled [1]; in a human experiment with male volunteers exposed for 2 hours to 200 mg/m ³ ² H ₈ -toluene during light exercise the mean uptake was 49.2 ± 4.8 % and ranged from 55.4% (SD: 4.4) during the first 20 minutes to 46.1 ± 5.5% the last 20 minutes [2].
Uptake by skin absorption	Toluene can be absorbed both as a liquid and a vapor through the skin: The absorption rate of liquid toluene in human forearm skin of nine volunteers was found to range from 14 to 23 mg/cm ² /hour [3]. The contribution of dermal uptake of toluene vapor to the body burden is 1-2% [4].
Uptake via gastrointestinal tract	Gastrointestinal uptake of toluene is complete [5].
Distribution	Toluene is rapidly distributed, with the highest concentrations in adipose tissue, followed by bone marrow, adrenal glands, kidneys, liver and blood [1].
Metabolism	Approximately 80% of absorbed toluene is converted to benzyl alcohol by cytochrome P-450, oxidized to benzoic acid by alcohol dehydrogenase and the alcohol dehydrogenase system, and is finally conjugated with glycine to hippuric acid [6]. Minor metabolites include <i>ortho</i> - and <i>para</i> -cresol and <i>S</i> -benzyl- <i>N</i> -acetyl-L-cysteine.
Excretion via lungs	20% of absorbed toluene is excreted unchanged via the lungs [1].
Excretion via urine	Main excretion route
Excretion via feces	Negligible excretion route; excretion of pure [¹⁴ C] toluene in feces of male rats was 0.8 ± 0.2 % (mean ± SEM) [7].

Toxicodynamics

Mechanisms of toxicity	Neurotoxicity.
Classifications for carcinogenicity	Class 3 [8]
Classifications for reprotoxicity	Possible risk of harm to the unborn child.
Classifications for sensitizing properties	n/a

Toluene (26-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring

Biomarkers	Toluene in whole blood	o-Cresol in urine	Hippuric acid in urine	Toluene in end-exhaled air
Molecular weight	92.1	108.14	179.17	92.1
Involved enzymatic metabolism	-	Cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1, CYP2B6) [5]	Cytochrome P450 (CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP1A2), alcohol dehydrogenase, Acyl-CoA synthase [5]	-
Biological material	Blood	Urine	Urine	Alveolar air
Type of sample	Whole blood	Spot urine	Spot urine	End-exhaled air
Sampling strategy	< 24 h	< 24 h	< 24 h	1-2 days
Excretion pattern	- Triphasic elimination in blood: 3 min, 40 min and 12.3 h (determined in 9 volunteers exposed to ¹⁴C-toluene during light exercise) [2] - Terminal half-life in blood: 21.2 h (calculated after accidental human poisoning of 2 workers) [9]	- Monophasic elimination with a half-life of 7.4 ± 2.3 h (mean ± SD) (determined in toluene-exposed factory workers) [10]	- Monophasic elimination with a half-life of 74 (female) – 117 (male) minutes (determined in human volunteers) [11]. - Monophasic elimination with a biological half-life of 7.3 ± 3.8 h (mean ± SD) (determined in toluene-exposed factory workers) [10]	- Monophasic elimination of 25 min (determined in human volunteers) [12]. - Terminal half-life in alveolar air: 18.7 h (calculated after accidental human poisoning of 2 workers) [9]
Materials	Syringes containing EDTA or heparin (anti-coagulant) [13]	Polystyrene universal container	Polystyrene universal container	Bio-VOC, Tenax TA-tubes
Transportation	4 °C	4 °C	4 °C	At ambient temperature
Storage	-20 °C	5 days at 4 °C -20 °C	-20 °C	< 2 h transfer to TENAX; preferably sealed in a plastic bag to avoid contact with ambient air
Stability	-	At 4 °C: 5 days At -20 °C: 1 year	At 4 °C: for 1 week At -20 °C: for 2 months [14] Ambient temperature: 1 day	> 1 month
Measurement principle	Headspace gas chromatography	GC-MS after hydrolysis and solvent extraction Reversed-phase HPLC-UV [13] GC-MS Capillary GC/ECD	Visible absorption spectrometry [14] Ion chromatography HPLC	Gas chromatography – flame ionization detector (GC-FID) or GC-MS

Toluene (25-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Aliquot for 1 analysis	5 mL	50 - 100 mL	100 - 300 mL
Limit of quantification	35 ng/L [15] (limit of detection) [13]	0.002 g/L (limit of detection) [14]	0.01 nmol/L
Recommended adjustments	-	Specific gravity or creatinine	n/a
Preferred units for expression of results	mg/L	$\mu\text{mol o-cresol/ mol creatinine}$	nmol/L alveolar air
Conversion factor	1 mg/L = 0.011 mmol/L 1 mmol/L = 92.1 mg/L	1 $\mu\text{g/L} = 5.58 \cdot 10^{-3} \mu\text{mol/L}$ 1 $\mu\text{g/g creatinine} = 0.63 \mu\text{mol/mol creatinine}$	1 nmol/L = 92.1 ng/L
Biological exposure value US (BEI)	0.05 mg/L (prior to last shift of workweek) [16]	0.5 mg/L (end-of-shift) [16]	-
Biological Tolerance Value Germany [17]	1.0 mg/L (end of exposure or end-of-shift) [17]	3.0 mg/L (end of exposure or end-of-shift; for long-term exposures: after several shifts) [17]	-
Reference value	< 5.0 $\mu\text{g/L}$ [1]	< 0.3 mg/g creatinine [1]	-
BIOMONECS background in non-smoking m/f adults (based P0.95)	-	-	0.61 nmol/L [18]
Possible confounders	Active smoking, occupational exposure Ethanol and aspirin can prolong the half-life of toluene in the body	Active smoking, occupational exposure Ethanol and aspirin can prolong the half-life of toluene in the body	Active smoking, occupational exposure Ethanol and aspirin can prolong the half-life of toluene in the body
Remark	Other possible biomarkers for toluene in urine: toluene (parent substance), benzyl alcohol, benzyl mercapturic acid and benzoic acid (not specific for toluene, possible interference from diet).		

Toluene (26-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

References

1. Lauwerys R, Hoet P. Industrial chemical exposure, guidelines for biological monitoring; Lewis publishers; 2001.
2. Lof A, Wigaeus Hjelm E, Colmsjo A, Lundmark BO, Norstrom A, Sato A. Toxicokinetics of toluene and urinary excretion of hippuric acid after human exposure to 2H8-toluene. *Br J Ind Med*. 1993 Jan;50(1):55-9.
3. Dutkiewicz T, Tyras H. The quantitative estimation of toluene skin absorption in man. *Int Arch Arbeitsmed*. 1968;24(3):253-7.
4. Brooke I, Cocker J, Delic JJ, Payne M, Jones K, Gregg NC, et al. Dermal uptake of solvents from the vapour phase: an experimental study in humans. *Ann Occup Hyg*. 1998 Nov;42(8):531-40.
5. ATSDR. Toxicological profile for toluene. 2000.
6. Kawamoto T, Murata K, Koga M, Hattori Y, Kodama Y. Distribution of urinary hippuric acid concentrations by ALDH2 genotype. *Occup Environ Med*. 1994 Dec;51(12):817-21.
7. Turkail RM, Skowronski GA, Abdel-Rahman MS. Differences in kinetics of pure and soil-adsorbed toluene in orally exposed male rats. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1991 Feb;20(2):155-60.
8. IARC. Agents reviewed by the IARC monographs, volumes 1-99. 2008 12-05 [cited: Available from: <http://monographs.iarc.fr/>]
9. Brugnone F, Perbellini L, Apostoli P, Locatelli M, Mariotto P. Decline of blood and alveolar toluene concentration following two accidental human poisonings. *Int Arch Occup Environ Health*. 1983;53(2):157-65.
10. Hasegawa K, Shiojima S, Koizumi A, Ikeda M. Hippuric acid and o-cresol in the urine of workers exposed to toluene. *Int Arch Occup Environ Health*. 1983;52(3):197-208.
11. Nomiyama K, Nomiyama H. Three fetal cases of thinner-sniffing, and experimental exposure to toluene in human and animals. *Int Arch Occup Environ Health*. 1978 Jan 27;41(1):55-64.
12. Benoit FM, Davidson WR, Lovett AM, Nacson S, Ngo A. Breath analysis by API/MS-human exposure to volatile organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health*. 1985;55(2):113-20.
13. Angerer J, Kramer A. Occupational chronic exposure to organic solvents. XVI. Ambient and biological monitoring of workers exposed to toluene. *Int Arch Occup Environ Health*. 1997;69(2):91-6.
14. NIOSH. Manual of analytical methods (NMAM). 1994. <http://www.cdc.gov/niosh/nmam/>
15. Carrer P, Maroni M, Alcini D, Cavallo D, Fustinoni S, Lovato L, et al. Assessment through environmental and biological measurements of total daily exposure to volatile organic compounds of office workers in Milan, Italy. *Indoor Air*. 2000 Dec;10(4):258-68.
16. ACGIH. TLVs and BEIs. 2008.
17. Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2008, Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area, Report no. 44. 2008.
18. Schepers P, Aston J, Angerer J, Bussemas H, Hoppe H, P H, et al. Biological monitoring of exposure to carcinogenic substances (BIOMONECS). 2006.

Toluene (26-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring of xylene**Identity**

Name (parent)	Xylene (technical grade)	o-Xylene	m-Xylene	p-Xylene
UN number	1307	1307	1307	1307
CAS number	1330-20-7	95-47-6	108-38-3	106-42-3
Intervention value (AGW in mg/m ³)	1000	1000	1000	1000
Structure	C ₈ H ₁₀	C ₈ H ₁₀	C ₈ H ₁₀	C ₈ H ₁₀

Occurrence

Chemical state (at 20 °C)	Liquid
Physical appearances	Colorless liquid with a sweet odor
Industrial products	Gasoline, paint, adhesives, varnishes, thinners

Physicochemical properties

Molecular weight	106.2	106.2	106.2	106.2
Vapor pressure (mbar at 25 °C)	8.0	6.7	8.0	8.2
Octanol/water partition coefficient (log Po/w)	3.1	3.1	3.2	3.2
Water solubility (in g/100 mL at 20 °C)	Not soluble in water	Not soluble in water	Not soluble in water	Not soluble in water

Toxicokinetics (parent)

Uptake by inhalation	Pulmonary retention of xylene vapors is 55 - 65 % of the inhaled dose [1].
Uptake by skin absorption	- Liquid exposure: after immersion of one or both hands in m-xylene absorption of m-xylene was 2 µg/ cm ² / min in human volunteers [2]; the mean absorption rate in another human experiment was 2.45 µg/ cm ² / min, after immersion of both hands in liquid m-xylene for 20 minutes [3]. - Vapor exposure: after exposure of the forearm and hands to m-xylene vapor the flux into the skin of m-xylene was 0.091 µg/cm ² /h (exposure for 20 minutes), 0.072 µg/cm ² /h (exposure for 45 minutes), 0.066 µg/cm ² /h (exposure for 120 minutes) and 0.061 µg/cm ² /h (exposure for 180 minutes) [4]. The contribution of dermal absorption of m-xylene vapors to the body burden was estimated to be 1.8% [5].
Uptake via gastrointestinal tract	Approximately 90 % of xylene is absorbed after ingestion
Distribution	Distribution throughout the body, with high uptake in lipid-rich tissues (e.g. brain, fatty tissue)
Metabolism	Main metabolic pathway xylene: oxidation to methylbenzoic acid and conjugation with glycine to methylhippuric acid [1].
Excretion via lungs	Less than 10 % of absorbed xylene is excreted unchanged via exhalation [1].
Excretion via urine	Main excretion route of absorbed xylene: 90% of absorbed xylene is excreted in urine as methyl hippuric acid [6].
Excretion via feces	Minor excretion route [6]

Toxicodynamics

Mechanisms of toxicity	Neurotoxicity, irritation
Classifications for carcinogenicity	Class 3 [7]
Classifications for reprotoxicity	Possibly higher rate of spontaneous abortions and oligomenorrhea among female workers exposed to xylene [8]
Classifications for sensitizing properties	Contact with xylene can cause immunologic contact urticaria [9]

Xylene (26-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological monitoring

Biomarkers	Methylhippuric acid (MHA) in urine	Xylene in breath	Xylene in blood
Molecular weight	193.2	106.2	106.2
Involved enzymatic metabolism	Conjugation with glycine		
Biological material	Urine	End-exhaled air	Blood
Type of sample	Spot urine	Breath sample	Whole blood
Sampling strategy	< 24 h	1-2 days	< 24 h
Excretion pattern	Bi-phasic elimination: 3.6 hours (1.9-5.3 h) and 30.1 hours (16.5-48.4 h) (determined in occupationally exposed painters) [10]; cited in ACGIH [11]. Elimination half-life: approximately 1.5 hours and 20 hours [12]	Bi-phasic elimination: approximately 1 hour and 20 hours (cited from ACGIH [11])	Bi-phasic elimination: approximately 1 hour and 20 hours (cited from ACGIH [11])
Materials	Polystyrene universal container (30ml)	Bio-VOC, Tenax TA-tubes	Vacutainer tube with EDTA
Transportation	Within 48 hours at ambient temperature; otherwise at -20 °C	At ambient temperature	4 °C
Storage	At -20 °C	< 2 h transfer to TENAX; preferably sealed in a plastic bag to avoid contact with ambient air	At -20 °C
Stability	> 7 days at ambient temperature < 3 months at -20 °C	> 1 month	Not reported
Measurement principle	GC-FID HPLC-UV	GC-FID	Headspace SPME (solid phase microextraction)/GC-FID
Limit of quantification	100 µmol/L (HPLC-UV) (limit of detection) [12]	0.01 nmol/L	o-xylene: 49 pg/mL by headspace SPME/GC/MS (limit of detection) m,p-xylene: 34 pg/mL by headspace SPME/GC/MS (limit of detection) [13]
Aliquot for 1 analysis	2 mL	100 – 300 mL end-exhaled air	2 mL
Recommended adjustments	Use creatinine for correction of urine density		
Preferred units for expression of results	µmol MHA/ mol creatinine	nmol/ L alveolar air	ng/L
Conversion factor	1 mmol/mol = 1.71 mg/g	1 nmol/L = 106.2 ng/L	1 mg/L = 9.42 * 10 ⁻³ mmol/L

Xylene (26-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

Biological exposure value US (BEI) [14]	1.5 g/g creatinine at the end of shift	-	-
Biological Tolerance Value Germany [15]	2000 mg/L urine at the end of exposure or end of shift	-	1.5 mg/L at the end of exposure or end of shift
Reference value	< 10 mg/L [1]	-	< 0.5 µg/ 100 mL [1]
BIOMONECS background in non-smoking m/f adults (based P0.95) [16]	-	m,p-xylene: 0.09 nmol/L o-xylene: 0.20 nmol/L	-
Possible confounders	Active smoking, occupational exposure; metabolism of xylene can be inhibited for about 50% after the consumption of ethanol or the ingestion of aspirin		

Xylene (25-02-2009)



Centrum Gezondheid en Milieu, voor advisering voor gezondheidsonderzoek bij rampen

References

1. Lauwerys R, Hoet P. Industrial chemical exposure, guidelines for biological monitoring: Lewis publishers; 2001.
2. Engström K, Husman K, Riihimäki V. Percutaneous absorption of m-xylene in man. *Int Arch Occup Environ Health*. 1977 Aug 31;39(3):181-9.
3. Lauwerys RR, Dath T, Lachapelle JM, Buchet JP, Roels H. The influence of two barrier creams on the percutaneous absorption of m-xylene in man. *J Occup Med*. 1978 Jan;20(1):17-20.
4. Kezic S, Janmaat A, Kruse J, Monster AC, Verberk MM. Percutaneous absorption of m-xylene vapour in volunteers during pre-steady and steady state. *Toxicol Lett*. 2004 Nov 2;153(2):273-82.
5. Loizou GD, Jones K, Akrill P, Dyne D, Cocker J. Estimation of the dermal absorption of m-xylene vapor in humans using breath sampling and physiologically based pharmacokinetic analysis. *Toxicol Sci*. 1999 Apr;48(2):170-9.
6. World Health Organization (WHO). Xylenes; Environmental health criteria 190. 1997.
7. International Agency for Research on Cancer (IARC). Agents reviewed by the IARC monographs, volumes 1-99. 2008 12-05
8. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for xylene. 2007.
9. Warner MR, Taylor JS, Leow YH. Agents causing contact urticaria. *Clin Dermatol*. 1997 Jul-Aug;15(4):623-35.
10. Engström K, Husman K, Pfaffli P, Riihimäki V. Evaluation of occupational exposure to xylene by blood, exhaled air and urine analysis. *Scand J Work Environ Health*. 1978 Jun;4(2):114-21.
11. American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH). Xylenes (technical or commercial grades). 2001.
12. Health and Safety Laboratory (HSL). Method for methyl hippuric acid (a metabolite of Xylene). 2005.
13. Chambers DM, McElprang DO, Waterhouse MG, Blount BC. An improved approach for accurate quantitation of benzene, toluene, ethylbenzene, xylene, and styrene in blood. *Anal Chem*. 2006 Aug 1;78(15):5375-83.
14. American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH). TLVs and BEIs. 2008.
15. Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2008, Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area, Report no. 44. 2008.
16. Scheepers PTJ. Biomarkers of exposure to carcinogens. In: General and applied toxicology. ed: Wiley and Sons. 2008.

Xylene (26-02-2009)

Bijlage 5 Voorbeeld van een Biomonitoring Application Data Sheet (BADS) voor benzeen

Bron: <http://www.biomonecs.de/forms.html>

Instructions for sample collection and storage			
Biomarker	S-phenyl mercapturic acid (SPMA) in urine	t,t-muconic acid (ttMA) in urine	Benzene in end-exhaled air
Type of sample	Spot urine samples	Spot urine samples	Workers: pre-shift and post-shift (not within 30 minutes after cessation of exposure because of fast kinetics). Note: take sample in clean air; worker should wear plain clothes to avoid contamination.
Timing of urine collection	Workers: pre-shift and post-shift (within 1 h after cessation of work). At the beginning of the next shift 16 – 30 % of the post-shift value of the preceding day may still be observed ¹ . General population: first urine in the morning after awakening	Workers: pre-shift and post-shift (within 1 h after cessation of work). General population: first urine in the morning after awakening	Workers: pre-shift and post-shift (not within 30 minutes after cessation of exposure because of fast kinetics). Note: take sample in clean air; worker should wear plain clothes to avoid contamination from contaminated working garment.
Storage of samples	for 1 month at 4°C if acidified to pH 2 with 6 M of hydrochloric acid ¹¹	for 1 month at 4°C if acidified to pH 2 with 6 M of hydrochloric acid ¹⁰	Preferably transferred to TENAX tubes within 2 h after collection. Storage at + 4 to –18 °C. Note: avoid storage in freezer or refrigerator with organic solvents
Volume of samples	2 ml for one analysis	2 ml for one analysis	100-200 ml of end-exhaled air in plastic container designed for collection of alveolar air
Type of container	Acid prerinsed plastic containers	Acid prerinsed plastic containers	Collection using a sampling device provided by the lab. .
•••>600µg/day ••300-600 µg/day •<300 µg/day	products (exhausts) gasoline contains 1-5 % (v/v) of benzene Main streams smoke: 6-68 µg/cig ⁹ Side stream smoke: 345-529 µg/cig ⁸ Paints, adhesives, marking pens, rubber products and tapes emit benzene (0.1to 140 µg/g) ¹⁰		• environmental tobacco smoke • motor vehicle emissions • ambient air • drinking water

Analyses			
Biomarker	S-phenyl mercapturic acid (SPMA) in urine	t,t-muconic acid (ttMA) in urine	Benzene in end-exhaled air
Principle of analysis	GC-MS or immunoassay	HPLC-UV (absorption at 259 nm)	GC-FID
Limit of determination	1 - 5 µg/L	25 µg/L	0.1 nmol/L
Recommended adjustments	Use creatinine for correction of density (spot urine sample)	Use creatinine for correction of density (spot urine sample)	n/a
Volume of aliquot for analysis	2 ml	2 ml	100-200 ml
Recommended pretreatment	Solid phase extraction; hydrolysis	Solid phase extraction; hydrolysis	not applicable
Preferred units for expression of results	µmol SPMA/mol creatinine	µmol ttMA/mol creatinine	pmol/L alveolar air
Reproducibility (overall CV)	GC-MS: 8.9 and 6.1 % for 118 and 437 nM (n = 42 runs)	2.7 and 11% for concentrations 39 and 7.8 µM (n = 6 runs)	< 8.8-24 % (0.3-20 pmol)
External quality assurance	http://www.g-equas.de/	http://www.g-equas.de/	n/a

Interpretation of outcome			
Biomarker	S-phenyl mercapturic acid (SPMA)	t,t-muconic acid (ttMA)	Benzene
Preferred study design	Strategy A: compare within subject (see GBMSP v 1.2)	Strategy A: compare within subject (see GBMSP v 1.2)	Strategy A: compare within subject (see GBMSP v 1.2)
Risk characterization	Both benzene (neurotoxic effects) and metabolites (carcinogenicity) are relevant but there is insufficient knowledge of the mechanism of toxicity to select a single biomarker for exposure and/or health risk assessment.		
Biological Exposure Values	<u>US</u>: 25 µg SPMA/g creatinine end-of-shift (ACGIH) based on a TLV-TWA of 0.5 ppm⁵ <u>Germany</u>: 45 µg SPM/g creatinine (exposure equivalents for carcinogenic substance) corresponding an ambient exposure of 1 ppm (DFG)¹²	<u>US</u>: 500 µg ttMA/g creatinine end-of-shift (ACGIH)⁵ <u>Germany</u>: 2 mg ttMA/L urine (exposure equivalents for carcinogenic substance) corresponding an ambient exposure of 1 ppm (DFG)¹¹	<u>US</u>: classified as a semiquantitative method (ACGIH)⁵ <u>Germany</u>: No BAT value established.

Background values (mmol/mol)	SPMA (mmol/mol creatinine) Nonsmokers Median (range)	ttMA (mmol/mol creatinine) Nonsmokers Median (range)	Benzene (pmol/L) Nonsmokers Median (range)
Belgium (n = 12)	1.6 (< 0.1 – 3.5)	0.06 (0.03 – 0.26)	0.05 (0.02-0.14)
Denmark (n = 12)	1.0 (< 0.01 – 2.8)	0.07 (0.03 - 0.21)	0.03 (0.02-0.06)
Germany (n = 12)	0.95 (< 0.01 – 2.5)	0.05 (0.02 – 0.29)	0.03 (<0.01-0.04)
Sweden (n = 10)	0.42 (0.16 – 1.0)	0.07 (0.04 – 0.15)	0.04 (0.02-0.09)
The Netherlands (n = 12)	1.9 (0.61 – 4.5)	0.14 (0.04 – 0.35)	0.03 (0.02-0.12)
United Kingdom (n = 6)	1.4 (0.40 – 3.5)	0.07 (0.04 – 0.16)	0.01 (<0.01-0.05)
BIOMONECS background (n = 64)	1.2 (< 0.01 - 4.5)	0.07 (0.02 – 0.35)	0.03 (<0.01-0.14)
BIOMONECS P 95 value (n = 64)	3.1	0.26	0.1 ¹²

¹ Susten AS, Dames BL, Burg JR, Niemeier RW (1985) Percutaneous penetration of benzene in hairless mice: an estimate of dermal absorption during tire building operations. *Am J Ind Med* 7:323-335.

² Stommel P, Muller G, Stucker W et al. (1989) Determination of S-phenylmercapturic acid in the urine. An improvement in the biological monitoring of benzene exposure *Carcinogenesis* 10:279-282.

³ Fiserova-Bergerova V (1983) Gases and their solubility: a review of fundamentals. In Fiserova-Berova V (ed) *Modelling of inhalation exposure to vapors: uptake, distribution and elimination*. Vol 1 CRC Press Boca Raton, Florida.

⁴ Pierce CH, Dills RL, Silvey GW, Kalman DA (1996) Partition coefficients between human blood or adipose tissue and air for aromatic solvents. *Scand J Work Environ health* 22:112-118.

⁵ American Conference of Governmental Industrial Hygienists, BEI Documentation, ACGIH 2001.

⁶ Boogaard PJ, van Sittert N.J. (1995) Biological monitoring of exposure to benzene: a comparison between S-phenyl mercapturic acid, trans,trans-muconic acid, and phenol. *Occup Environ Med* 52:611-620.

⁷ Manca D, Li-Muller ASM, Bell RW (1997) Application of a predictive approach to estimate exposure to non-smoking urban sub-populations to background levels of benzene in Ontario. *Human and Ecological Risk Assessment* 3:415-437.

⁸ PJ Boogaard (personal communication).

⁹ Hoffmann D, Brunnemann KD, Hoffmann I (1989) Significance of benzene in tobacco carcinogenesis. *Adv med Environ Toxicol* 16:99.

¹⁰ NASA (1990-1999) Spacecraft maximum allowable concentration. NASA, Johnson Space Center, Houston, Texas

¹¹ Van Sittert NJ, Boogaard PJ, Beulink GDJ (1993) Application of the urinary S-phenylmercapturic acid test as a biomarker for low levels of exposure to benzene in industry. *Br J Ind Med* 50:460-469.

¹² DFG (1999) List of MAK and BAT Values Commission for the investigation of health hazards of chemical compound in the work area, Report no. 35 VCH, Weinheim, Germany.

¹³ This value is based on measurements in the summer of 2003. Because of variability in time the original value (0.09 pmol/L) was rounded to 0.1 pmol/L.

Bijlage 6 Overdracht informatie biomonitoring

Overdracht informatie biomonitoring bij een chemisch incident

Dit formulier wordt ingevuld door de GAGS en gestuurd aan de medisch milieukundige of bedrijfsarts

Van: _____ Functie: _____ e-mail: _____ GSM no. _____
 Aan: _____ Functie: _____ e-mail: _____ GSM no. _____
 Datum:/tijd overdracht: _____ Postadres (ontvanger): _____

1. Informatie over het incident (vat samen en/of verwijs naar een bijgevoegd sitrap):

1.1. Globale beschrijving incident:

1.2. Bron(nen) van gevaarlijke stoffen:

1.3. Welke stoffen zijn vrijgekomen (noem ook de aggregatietoestand):

1.4. In welk gebied zijn mensen blootgesteld (plattegrond):

1.5. Wat is bekend over de hoogte van de blootstelling (ga uit van worst case)?

☐ Overschrijding VRW (geef interventiewaarde in mg/m³)

_____ mg/m³

☐ Overschrijding AGW (geef interventiewaarde in mg/m³)

_____ mg/m³

☐ Overschrijding LBW (geef interventiewaarde in mg/m³)

_____ mg/m³

☐ Anders (bijvoorbeeld overschrijding geurdrempel)

_____ eenheid: _____

☐ Geen overschrijding van grenswaarden gemeten

1.6. Mogelijke blootstellingsroutes (kruis een of meer mogelijkheden aan):

☐ Inademing

☐ Huidopname

☐ Opname door inslikken

☐ Onbekend

1.7. Potentieel blootgestelde populatie waarvoor biomonitoring relevant is:

- ☐ Algemene bevolking
- ☐ Hulpverleners
- ☐ Werknemers van een bedrijf

1.8. Aanvangstijd/datum blootstelling:

Datum: _____

Tijd: _____

1.9. Informatie over de duur van de blootstelling (indien beschikbaar en met de juiste eenheid):

2. Informatie over klachtenpatroon:

2.1. Zijn er gezondheidsklachten gemeld? ☐ ja ☐ nee

2.2. Zo ja welke klachten zijn gemeld?

2.3. Zijn deze klachten te verwachten na blootstelling aan eerder genoemde stoffen? ☐ ja ☐ nee

3. Informatie over het biomonitoring programma (voor zover al bepaald):

3.1. Is de expertgroep geraadpleegd over wel/niet toepassen biomonitoring (zo ja, advies expertgroep als bijlage toevoegen)? ☐ ja ☐ nee

3.2. Met welk(e) doel(en) wordt biomonitoring overwogen/ uitgevoerd:

3.3. Inclusiecriteria voor deelname aan biomonitoringprogramma:

3.4. Worden controlepersonen geïncludeerd (Let op: ethische toetsing is vereist): ☐ ja ☐ nee

3.5. Is medische-ethische toetsing van de biomonitoringcampagne aangevraagd: ☐ ja ☐ nee

4. Informatie over de stof (waarvoor biomonitoring wordt overwogen/uitgevoerd):

4.1. Naam van de stof:

4.2. CAS nummer:

4.3. De stof wordt gebruikt als een chemische merker voor andere stoffen, te weten (bijv. pyreen als chemische merker voor polycyclische aromatische koolwaterstoffen): ☐ ja ☐ nee

5. Informatie over de biomarker (eventueel verwijzing naar bestaande documentatie zoals biological application data sheet):

5.1. Chemische naam van de biomarker _____

5.2. Halfwaardetijd (opgegeven als terminale halfwaardetijd van uitscheiding): _____ uur

5.3. Detectiemogelijkheden (geef nauwkeurig de eenheden op):

Limit of determination (LOD): _____

Eenheid: _____

Limit of quantification (LOQ): _____

Eenheid: _____

Anders, te weten: _____

Eenheid: _____

5.4. Welke aanvullende gegevens zijn nodig:

- ☐ Bepaling van kreatinine (als urine wordt verzameld)
- ☐ Nauwkeurige bepaling van het volume bloed (adducten)
- ☐ Anders, te weten:

6. Informatie over de implementatie van het biomonitoring programma:

6.1. Specificatie van gekozen/gebruikte materialen bij monstername:

- ☐ Bloed
- ☐ Urine
- ☐ Ademlucht
- ☐ Anders, te weten:

6.2. Tijdstip(pen) verzamelen lichaamsmaterialen (gespecificeerd momenten van monstername na de blootstelling (geef bij herhaalde monstername de tijd sinds einde blootstelling op in de juist eenheden):

Eenheid: _____

6.3. Informatie over benodigde voorbewerking van monsters:

6.4. Opslagcondities:

6.5. Contactgegevens laboratorium die analyses gaat verrichten:

Naam contactpersoon:

Direct telefoonnummer:

Faxnummer:

E-mail adres:

Wie is formeel opdrachtgever voor de analyses (factuuradres):

Verzendadres monsters (dit moet een straatadres zijn i.v.m. verzending via koerier):

Opmerkingen:

Bijlagen (aankruisen indien beschikbaar en toegestuurd naar bovenvermeld postadres):

- ☐ Sitrap
- ☐ Advies expertgroep
- ☐ Stofprofiel of biological application data sheet
- ☐ Gebruikte vragenlijst (bijvoegen inmiddels ingevulde vragenlijsten)
- ☐ Informed consent formulier en informatie (bijvoegen inmiddels ingevulde formulieren)
- ☐ Lijst met namen, geboortedata van inmiddels geïnccludeerde deelnemers /controlepersonen

Bijlage 7 Overzicht van Biological Limit Values

Opgesteld door N. Jeurissen en P.T.J. Scheepers; laatste versie oktober 2011. NB: Ga, bij gebruik van de waarden uit deze tabel, eerst na of er een update is.

Aangepaste en geactualiseerde versie van P. Boogaard (2009) Biomonitoring of the Workplace and Environment. In: B. Ballantyne, T.C. Mars, T. Syversen (eds.) General and Applied Toxicology. John Wiley & Sons, Chichester, United Kingdom, pp. 2759-2789.

Opgenomen met toestemming van de uitgever.

Substance	CAS no.	I V E R	Biomarker	Medium	BEI ¹ (ACGIH, 2010)	BMGV ² (HSE, 2007)	BAT ³ (DFG, 2007)	BAL ⁴ (FIOH, 2008)
Acetone	67-64-1	x	Acetone	urine	50 mg/l (T1)		80 mg/l (T1)	
Acetylcholinesterase inhibitors (organophosphates, carbamates)	-		Acetylcholinesterase	erythrocytes	70% of baseline (T2)		70% of baseline (T3)	30% of baseline (T13)
			N-(Carbonamidethyl) valine from HB adduct	blood			15 µg/l (T2)	
Acrylamide	79-06-1							
Acrylonitrile	107-13-1	x	N-Cyanoethylvaline form HB adduct	blood			420 µg/l (T2)	
Aluminium (Al) and its inorganic compounds	7429-90-5		Aluminium	urine			200 µg/l (T1,T3)	6.0 µM (t12)
				serum			200 µg/l (T1, T3)	(0.1 µM) (T9)
4-Aminobiphenyl	92-67-1		4-Aminobiphenyl from HB adducts	blood			10 ng/l (T2)	
Aniline	62-53-3	x	Aniline	urine	+		1 mg/l (T1,T3)	10 µM (t5)
			p-Aminophenol	urine	50 mg/l (T1)		100 µg/l (T1,T3)	
			Aniline Hb adducts	blood	+			
Antimony (Sb)	7440-36-0		Antimony	urine			+ (T1, T5)	9 Nm (T5)
Arsenic (As), elemental and soluble inorganic compounds	7440-38-2	x	As (inorganic and methylated metabolites)	urine	35 µg/l (T5)	230 µmol/mol (T5)	50 µg/l (T1,T3)	70 µM (T1)
				urine			50 µg/l (T1,T3)	
Arsenic trioxide (As ₂ O ₃)	1327-53-3		Arsenic					

Benzene	71-43-2	x	S-Phenylmercapturic acid	urine	25 µg/g crea (T1)		45 µg/g crea (T1)	
Benzidine and its salts	92-87-5		<i>t,t</i> -Muconic acid	urine	500 µg/g crea (T1)		2 mg/l (T1)	14 µM (T1)
			Benzene	blood			5 µg/l (T1)	
Benzidine			Benzidine	urine			+ (T2)	
			Benzidine Hb adducts	blood			+ (T1,T3)	
Beryllium and its compounds	7440-41-7		Beryllium	urine			+ (T1,T3)	(15 nM) (T5)
Bisphenol A (4,4'-isopropylidenediphenol)	80-05-7		Bisphenol A (hydrolytically released)	urine			80 mg/l (T1)	
1,3-Butadiene	106-99-0	x	1,2-Dihydroxy-4-(<i>N</i> -acetylcysteinyl)butane	urine	2.5 mg/l (T1)		4.1 mg/l (T1)	
			<i>N</i> -1 and <i>N</i> -2(Hydroxybutenyl)valine	blood	2.5 pmol/g Hb (T2)			
1-Butanol	71-36-3	x	1-Butanol	urine			2 mg/g crea (T8) 10 mg/g crea (T1)	
2-Butoxyethanol	111-76-2		Butoxyacetic acid	urine	200 mg/g crea (T1)	240 mmol/mol crea (T1)	100 mg/l (T3)	60 mmol/mol crea (T5)
2-Butoxyethanol acetate	112-07-2		Butoxyacetic acid	urine			100 mg/l (T3)	60 mmol/mol crea (T5)
2-(2-Butoxyethoxy)ethanol or its acetate	112-34-5 / 124-17-4		2-(2-Butoxyethoxy)acetic acid	urine				300 mmol/mol crea (T5)
<i>p</i> -tert-Butylphenol	98-54-4		<i>p</i> -tert-Butylphenol	urine			2 mg/l (T1)	
Cadmium (Cd) and its inorganic compounds	7440-43-9		Cadmium	urine	5 µg/g crea (T2)		7 µg/l (T2)	50 nM (T2)
			Retinol-binding protein	blood	5 µg/L (T2)			50 nM (T2)
Carbon disulfide	75-15-0	x	2-Thiothiazolidine-4-carboxylic acid	urine	5 mg/g crea (T1)		4 mg/g crea (T1)	300 µg/g crea (T2) 2.0 mmol/mol crea (T5)
Carbon monoxide (CO)	630-08-0	x	Carboxyhemoglobin	blood	3.5% of Hb (T1)		5% of Hb (T1)	5% of Hb (T1)
			Carbon Monoxide	end-exhaled air	20 ppm (T1)	30 ppm (T4)		

Carbon tetrachloride (tetrachloromethane)	56-23-5	x	Carbon tetrachloride		blood							
Chlorobenzene	108-90-7		4-Chlorocatechol		urine	100 mg/g crea (T5)				175 mg/g crea (T1)		
			4-Chlorophenol		urine	20 mg/g crea (T5)				35 mg/g crea (T8)		
Chromium (VI), water soluble fume (Cr)	7440-47-3		Chromium		urine	10 µg/l (T4)	10 µmol/mol crea (T1)			20 µg/l (T1)	0.1 µM (T5) ^b	
					urine	25 µg/l (T5)						
					erythrocytes							
Cobalt (Co) and inorganic cobalt compounds	7440-48-4	x	Cobalt		urine	15 µg/l (T5)				17 µg/l (T3)	0.3 µM (T5) ^c 0.6 µM (T5) ^d	
Copper (Cu) and inorganic copper compounds	7440-50-8		Copper		blood	1 µg/l (T5)				15 µg/l (T2)	600 Nm (T5)	
Cresol (all isomers)	1319-77-3	x	Total cresol		urine							
Cumene (isopropylbenzene)	80-15-9	x	2-Phenyl-2-propanol		urine					50 mg/g crea (T1)		
			Cumene		blood					2 mg/l (T1)		
Cyanides and hydrocyanic acid	3017-23-0	x	Thiocyanate		urine						85 µM in NS (T13) 250 µM in S (T13)	
					serum						250 µM in S 100 µM in NS	
Cyclohexane	110-82-7		1,2-Cyclohexanediol		urine					170 mg/g crea (T1, T3)		
Cyclohexanol	108-93-0		Cyclohexanol		urine	+ (T1)						
			1,2-Cyclohexanediol		urine	+ (T1)						
Cyclohexanone	108-94-1	x	Cyclohexanol		urine	8 mg/l (T3)	2 mmol/mol crea (T1)			30 mg/l (T1)		
			1,2-Cyclohexanediol		urine	80 mg/l (T5)				250 mg/l (T1)		
1,2-Dichlorobenzene	95-50-1	x	1,2-Dichlorobenzene		blood					140 µg/l (T1)		
			3,4- and 4,5- Dichlorocatechol		urine					150 mg/g crea (T1)		

1,4-Dichlorobenzene	106-46-7	2,5-Dichlorophenol	urine			20 mg/g crea (T1, T3)	
Dichloromethane	75-09-2	Carbon monoxide	end-exhaled air		30 ppm (T1)	0.5 mg/l (T6)	5% (T1)
		Dichloromethane	urine	0.3 mg/l (T1)			
		Dichloromethane	blood				
2,2'-Dichloro-4,4'-methylene- dianiline (MBOCA)	78642-65-6	2,2'-Dichloro-4,4'-methylene-dianiline (MBOCA)	urine		15 µmol/mol crea (T1)		
N,N-Dimethylacetamide (DMF)	127-19-5	N-methylacetamide	urine	30 mg/g crea (T5)	100 nmol/mol crea (T1)	30 mg/g crea (T5)	50 mmol/mol crea (T5)
N,N-Dimethylformamide (DMF)	68-12-2	N-methylformamide	urine	15 mg/l (T1)		35 mg/l (T1)	200 µM (T1)
		N-acetyl-S-(N- methylcarbamoyl)cysteine	urine	40 mg/l (T9)			
Dimethylsulfate	77-78-1	N-methylvaline from Hb adduct	blood			40 µg/l (T2)	
1,4-Dioxane	123-91-1	β-Hydroxyethoxyacetic acid	urine			+	
Diphenylmethane-4,4'- disocyanate	101-68-8	4,4'-Diaminodiphenylmethane	urine			10 µg/l (T1)	
2-Ethoxyethanol and 2-ethoxyethyl acetate	110-80-5 / 111-15-9	2-Ethoxyacetic acid	urine	100 mg/g crea (T5)		50 mg/l (T1, T3)	20 mmol/mol crea (T5)
2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol and its acetate	111-90-0 / 112-15-2	2-(2-Ethoxyethoxy)acetic acid	urine				120 mmol/mol crea (T5)
		Sum of mandelic acid and phenylglyoxylic acid	urine	0.7 g/g crea (T5)		1600 mg/l (T5)	5.2 mM (T5)
Ethylbenzene	100-41-4	Sum of 2- and 4-ethylphenol	urine				
		Ethylbenzene	end-exhaled air	+	(T2)	12 mg/l (T5)	
Ethylene	74-85-1	Hydroxyethylvaline from Hb adducts	blood			180 µg/l (T2)	
Ethylene glycol dinitrate	628-96-6	Ethylene glycol dinitrate	blood			0.3 µg/l (T1)	
Ethylene oxide	75-21-8	Hydroxyethylvaline from Hb adducts	blood			90 µg/l (T2)	
Fluorides (F) (hydrogen fluoride and inorganic fluorides)	109-86-4 (Hydrogen fluoride)	Fluorides	urine	2 mg/L (T8) 3 mg/L (T1)		7 mg/g crea (T1)	350 µM (T1) 200 µM (T12)
Formic acid and formates	64-18-6	Formic acid	urine	3 mg/g		4 mg/g crea	200

									(T8)	mml/mol crea (T9)
Furfural	98-01-1	x	Furoic acid		urine	200 mg/g crea (T1)				
Glycerine trinitrate	55-63-0		Glycerine dinitrate		serum			+ (T1)		
Halothane (2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroethane) n-Heptane	151-67-7		Trifluoroacetic acid		urine			2.5 mg/l (T1, T3)		
	142-82-5	x	n-Heptane		blood			+		
Hexachlorobenzene			2,5-Heptanedion		urine			+		
	118-74-1		Hexachlorobenzene		plasma			150 µg/l (T2)		
			Hexachlorobenzene		serum			150 µg/l (T2)		
n-Hexane	110-54-3	x	2,5-Hexanedione		urine	0.4 mg/l (T5)				
			Sum of 2,5-hexanedione and 4,5-dihydroxy-2-hexanone		urine			5 mg/l (T1)		
Hydrazine	302-01-2	x	Hydrazine		urine			35 µg/g crea (T1, T3)		
				plasma				27 µg/l (T1, T3)		
Lead (Pb) inorganic	7439-92-1		Lead		blood	300 µg/l ⁵ (T2)		400 µg/l (T2)		1.4 µM (T2)
			Lead		urine					
Lead (Pb) organic (teraethyllead)	78-00-2		Lead		urine			50 µg/l (T1)		0.1 µM (T5)
			Diethyllead		urine			25 µg/l (T1)		
Lindane	58-89-9		Lindane		blood		35 nM (T2)	25 µg/l (T3)		
				plasma			70 nM (T2)			
				serum			70 nM (T2)			
Manganese (Mn) and its inorganic compounds	7439-96-5		Manganese		blood			20 µg/l (T1, T3)		40 nM (T5)
Mercury (Hg)	7439-97-6		Mercury		urine	35 µg/g crea (T8)	20 µmol/mol crea (T2)			250 nM (T9)
				blood			15 µg/l (T5)			90 nM (T2)

Mercury and its inorganic salts	-			urine			25 µg/g crea (T2)
Mercury, organic	-			blood			+ (T2)
Methanol	67-56-1	x	Methanol	urine	15 mg/l (T1)		30 mg/l (T1, T3)
Methemoglobin inducers			Methemoglobin	blood	1.5 % of Hb (T10)		
2-Methoxyethanol and 2-methoxyethyl acetate	109-86-4 / 110-49-6	x	2-Methoxyacetic acid	urine	1 mg/g crea (T5)		
2-(2-Methoxyethoxy)ethanol and 2-(2-Methoxyethoxy)acetate	111-77-3 / 629-38-9		2-(2-methoxyethoxy)acetic acid	urine			50 mmol/mol crea (T5)
1-methoxy-2-propanol and 1-methoxy-2-acetate	107-98-2 / 108-65-6		1-methoxy-2-propanol	urine			15 µg/l (T1)
Methylbromide	74-83-9	x	Bromide	plasma			12 mg/l (T1)
			S-methylcysteine albumin adduct	serum			12 mg/l (T1)
				blood			+
Methyl-t-butyl ether (MTBE)	1634-04-4	x	Methyl-t-butyl ether (MTBE)	blood			+
			t-Butyl alcohol	urine			+
			Hexanediol + 4,5-dihydroxy hexan-2-one	urine			+
Methyl n-butyl ketone (2-hexanone)	591-78-6		2,5-Hexanedione	urine	0.4 mg/l (T5)		5 mg/l (T1)
Methylenedis(2-chloroaniline) (MOCA)	101-14-4		Methylenedis(2-chloroaniline) (MOCA)	urine	+		
4,4'-Methylenedianiline (MDA)	101-77-9		4,4'-Methylenedianiline (MDA)	urine		50 µmol/mol crea (T1, T8) ^h	10 µg/l (T1)
(4,4'-methylenediphenyl (MDI)	101-68-8		4,4'-methylenedianiline	urine		1 µmol/mol crea (T7)	1 µmol/mol crea (T13)
Methyl chloroform	71-55-6		Methyl chloroform	end-exhaled air	40 ppm (T9)		
			Trichloroacetic acid	urine	10 mg/l (T5)		

				Total trichloroethanol	urine	30 mg/l (T5) 1 mg/l (T5)			
Methyleneiodide (Diiodomethane)	75-11-6			Carboxyhaemoglobin	blood				
Methylethyl ketone (2-butanone)	78-93-3	x		2-Butanone	blood	2 mg/l (T1)	70 µmol/l (T1)	5 mg/l (T1)	20 µM (T5)
Methylformiate	107-31-3	x		Methanol	urine			+	
				Formic acid	urine			+	
Methylisobutyl ketone (4-methyl-2-pentanone)	108-10-1			4-Methyl-2-pentanone	urine	1 mg/l (T1)		3.5 mg/l (T1)	0.5 mmol/mol crea (T1)
N-Methyl-2-pyrrolidone	872-50-4			5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidone	urine	100 mg/l (T1)		150 µg/l (T1, T3)	
Molybdene (Mb) and its compounds except Molybdenetrioxyde	-			Molybdene	urine			+	1340 nM (T5)
					plasma			+	1340 nM (T5)
Naphthalene and mixtures of polycyclic aromatic hydrocarbons	91-20-3			Naphthol	urine				30 nM in NS (T5) 300 nM in S (T5)
2-Naphthylamine	91-59-8			2-Naphthylamine	urine			+	(T1)
				2-Naphthylamine from Hb adducts	blood			+	(T2)
1,5-Naphthylenediamine	2243-62-1			1,5-Diaminonaphthalene	urine			+	(T1)
Nickel (metal, oxide, carbonate, sulfide and sulfidic ores)	7440-02-0			Nickel	urine			15 µg/l (T3)	0.3 µM (T5)
Nickel, soluble compounds				Nickel	urine			70 µg/l (T3)	1.3 µM (T5)
				p-Nitrophenol	urine	5 mg/g crea (T5)		100 µg/l (T3)	
Nitrobenzene	98-95-3	x		Methaemoglobin	blood	1.5% of Hb (T1)			
				Aniline form Hb adducts	blood				
Nitroglycerine	55-63-0			Nitroglycols	urine		15 µmol/mol crea (T3)		
Nitrous oxide	10024-97-2	x		Nitrous oxide	urine				700 nM (T1)

Parathion	56-38-2	x	Cholinesterase	erythrocytes	70% of baseline (T1)		70% of baseline (T2)	
			p-Nitrophenol	urine	0.5 mg/g crea (T1)		500 µg/l (T1)	
Pentachlorophenol (PCP)	87-86-5		PCP	urine	2 mg/g crea (T1)		600 µg/l (T2)	
				plasma	5 mg/l (T2)		1700 µg/l (T2)	
Perfluorooctanoic acids and their inorganic salts	335-67-1		Perfluorooctanoic acid	serum			5 mg/l (T2)	
Phenol	108-95-2	x	Phenol	urine	250 mg/g crea (T1)		200 mg/l (T1)	1.3 mM (T5)
Polychlorinated biphenyls (PCBs)	13336-36-3		PCB sum of 24 isomers	serum				3 µg/l (T9)
Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)	130498-29-2		1-Hydroxypyrene	urine	+	4 µmol/mol crea (T1)		3 nM (T5)
				urine	40 mg/l (T5)		50 mg/l (T1)	
2-Propanol	71-23-8	x	Acetone	blood			50 mg/l (T1)	
Pyrethroids (e.g. cyfluthrin, cypermethrin, deltamethrin, permethrin, allethrin, resmethrin, phenothrin, tetramethrin)	28434-01-7 (resmethrin)		trans-Chrysanthemdicarbonic acid; 4-fluoro-3-phenoxybenzoic acid; cis- and trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclo-propane carbonic acid; cis-(2,2-dibrominyl)-dimethylcyclopropane carbonic acid	urine			+	1 µmol/mol crea (T9)
Selenium (Se)	7782-49-2		Selenium	urine				0.30 µM (T5)
Sevoflurane	28523-86-6		Sevoflurane	urine				30 nM (T1)
			Sum of mandelic acid and phenylglyoxylic acid	urine	400 mg/g crea (T1)		600 mg/g crea (T1, T3)	1.2 mM (T9)
Styrene	100-42-5	x	Styrene	blood (venous)	0.2 mg/l (T1)			
Thallium (Th)	7440-28-0		Thallium	urine				5 nM (T5)
Tetrachloroethylene	127-18-4	x	Tetrachloroethylene	end-exhaled air	3 ppm (T8)		0.6 mg/l (T11)	1.2 µM (T8, T9)
				blood	0.5 mg/l (T8)			
Tetrahydrofuran (THF)	109-99-9	x	THF	urine	2 mg/l (T1)		2 mg/l (T1)	

Toluene	108-88-3	x	o-Cresol		urine	0.3 mg/g crea (T1)		3 mg/l (T1, T3)	1000 nM (T8, T9)
			Toluene		urine	0.03 mg/l (T1)		1 mg/l (T1)	
					blood	0.02 mg/l (T9)			
2,4- and 2,6-toluene diisocyanate (TDI)	26471-62-5		2,4- and 2,6-toluenediamine		urine		1 µmol/mol crea (T7)		1 µmol/mol crea (T13)
2,4-Toluylenediamine	95-80-7		2,4-Toluyenediamine		urine			37 µg/g crea (T1)	
Trichloroethylene	79-01-6	x	Trichloroacetic acid		urine	15 mg/l (T5)		20 mg/l (T1)	360 µM (T5)
			Trichloroethanol		blood	0.5 mg/l (T5)			
			Trichloroethylene		blood	+ (T5)			
					end-exhaled air	+ (T5)			
Triethylamine	121-44-8	x	Triethylamine		urine				0.85 mM (T5)
Trimethylbenzene (all isomers)	25551-13-7		Dimethylbenzoic acids (all isomers)		urine			600 mg/g crea (T1, T3)	
Uranium	7440-61-1		Uranium		Urine	200 µg/l (T1)			
Vanadium (V) and its inorganic compounds	7440-62-2		Vanadium		urine			70 µg/g crea (T5)	600 nM (T5)
Vinyl chloride (VCM)	75-01-4	x	Thiodiglycolic acid		urine			1.8 mg (T5)	
Xylene, o-, m-, p- or mixed isomers	13330-20-7	x	Methylhippuric acid		urine	1.5 g/g crea (T1)	650 mmol/mol crea (T1)	2 g/l (T1)	5 mM (T5)
			Xylene		blood			1.5 mg/l (T1)	
Zink (Zn)	74440-66-6		Zink		urine				< 12 µM (T5)

Biological limit values established by different authorities:

- 1 = Biological Exposure Index® (BEI®). Source: American Conference of Governmental Occupational Hygienists (ACGIH), 2010.
- 2 = Biological Monitoring Guidance Level (BMGV). Source: Health and Safety Executive (HSE), 2007.
- 3 = Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte (Biological Tolerance Value, BAT) or Expositionsäquivalent für Krebszerzeugende Arbeitsstoffe (Exposure-Equivalent for Carcinogenic Substances, EKA). Source: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), 2007.
- 4 = Biomonitoring Action Level (BAL). Source: Finnish Institute of Occupational Health (FIOH), 2008.

Note on lead exposure:

5 = Women of child bearing potential, whose blood lead exceeds 10 µg/dl, are at risk of delivering a child with a blood lead over the current Centers for Disease Control (CDC) guideline of 10 µg/dl. If the blood lead of such children remains elevated, they may be at increased risk of cognitive deficits. The blood lead of these children should be closely monitored and appropriate steps should be taken to minimize the child's exposure to environmental lead (CGC, October 1991).

Time of sample collection:

- T1 = end-of-shift
- T2 = not critical
- T3 = in continuous exposure, after several shifts
- T4 = increase during the shift
- T5 = end-of-shift, end of working week
- T6 = during exposure but at least 2 h after beginning of exposure
- T7 = post-task
- T8 = prior to (next) shift
- T9 = prior to last shift of working week
- T10 = during or end-of-shift
- T11 = 16 h after end-of-shift
- T12 = prior to the end of the shift on the first day after the weekend
- T13 = paired samples: baseline specimen prior to shift and end-of-shift sample at end of working week or exposure period

Other abbreviations:

- Crea = creatinine
- Hb = haemoglobin
- IVER = Intervention value for emergency response
- NS = non smokers
- S = smokers
- + = the marker has been listed without a reference value
- x = for this substance an IVER was established in The Netherlands

Notes:

- ^a T1 for inhalation and T8 for dermal exposure
- ^b For chromium platers
- ^c For manual metal arc welders

^d For shield gas welders

^e Nonsmokers

^f Smokers

^g Fasting serum

^h T1 for inhalation, T8 for dermal exposure

Bijlage 8 Vragenlijst

Het RIVM heeft een standaard vragenlijst gemaakt met verschillende modules (Grievink et al., 2007). De volledige vragenlijst is als bijlage opgenomen. Mogelijk is een aantal of alle modules bruikbaar als begeleiding van een eventueel biomonitoringonderzoek. Deze vragenlijst is ontworpen om op populatieniveau uitspraken te kunnen doen. Mogelijk moet de vragenlijst worden aangepast als hij wordt gebruikt voor onderzoek met individuele zorgdoelen.

NB: Om uitwisseling van informatie mogelijk te maken is het nodig om te vragen wie de huisarts is.

RAPID REGISTRY

Inleidend verhaal van interviewer aan getroffenene

Interviewer stelt zich voor; ik ben van [gemeente/GGD]. Ik zou u namens [gemeente(n)/ NAAM burgemeester] graag een aantal vragen willen stellen over de gevolgen van de ramp/crisis/incident waar u bij betrokken bent geweest. De gemeente/burgemeester wil de getroffenenen van de ramp/crisis/incident zo goed mogelijk helpen en ondersteunen. Om te bepalen waar de getroffenenen behoefte aan hebben nemen wij [gemeente/GGD] aan de hand van een korte vragenlijst een aantal zaken over uw gezondheid, woonomstandigheden en onmiddellijke behoeften door. Deze informatie is belangrijk voor u als getroffene en voor ons. Wij proberen een beeld te krijgen van de aard en omvang van problemen van alle getroffenenen om de zorgverlening, ondersteuning en informatievoorziening van de gemeente hier zo goed mogelijk op aan te laten sluiten. Met de verzamelde informatie zal de gemeente regelen wat nodig is en binnen haar vermogen ligt zoals financiële, materiële of psychologische steun.

Het afnemen van de vragenlijst zal ongeveer X minuten duren. Op dit moment kan ik u niet direct ondersteuning bieden, wel kan ik u verder helpen door:

- u door te verwijzen naar de juiste hulpinstanties;
- uw vragen en of problemen door te spelen aan de juiste instanties.

Uw gegevens zullen vertrouwelijk behandeld worden. Dit betekent dat uw gegevens niet zonder uw toestemming voor andere doeleinden dan dit onderzoek gebruikt zullen worden.

A. MODULE PERSOONLIJKE GEGEVENS

A1. NAW-gegevens

Vraag eerst naar het Burgerservicenummer: U kunt uw BSN vinden op officiële documenten zoals uw paspoort, identiteitskaart, pasje van de zorgverzekering etc. Verder is het BSN op bijna alle brieven van de overheid vermeld, zoals uitkeringsbesluiten, huurtoeslag/zorgtoeslag en salarisspecificaties.

*Als er geen CRIB-gegevens zijn, maar het burgerservicenummer is wel bekend bij de getroffen dan hoeven alleen de gegevens met een * gevraagd te worden.*

Burgerservicenummer	
Namen	
Achternaam	
Voorna(a)m(en) + voorletters	
Geslacht	
Geboortedatum (D/M/J)	
Woonadres:	
Straatnaam + huisnummer	
Postcode	
Plaatsnaam	
Tijdelijke verblijfplaats: *	
Straatnaam + huisnummer	
Postcode	
Plaatsnaam	
Contactgegevens (bereikbaar) *	
Tel. 1	
Tel. 2	
Email	
Huisarts	

B. MODULE BETROKKENHEID RAMP

B1.	Hoe was u betrokken bij de ramp? (meerdere antwoorden mogelijk)
☐	als bewoner
☐	als werknemer, werkgever of zelfstandige
☐	als hulpverlener of reddingswerker
☐	als vrijwillige hulpverlener
☐	als bezoeker (familie of vrienden) van bewoner in getroffen gebied
☐	als voorbijganger of bezoeker in getroffen gebied (bijv. toerist, werkbezoek)
☐	anders:
B2.	Waar was u op het moment van de ramp? (tijdens explosie, brand, klap etc.)
☐	Binnen in een huis of gebouw in het rampgebied (ga naar vraag B3.2.)

0	Binnen in een auto of ander voertuig in het rampgebied (ga naar vraag B5.2.)		
0	Buiten in het rampgebied (ga naar vraag B5.1.)		
0	Niet aanwezig in de omgeving van de ramp - bijvoorbeeld in een andere wijk, stad, land – (ga naar vraag B11.1)		
<i>De volgende twee vragen worden gesteld worden als er een advies was uitgebracht om naar <u>binnen</u> te gaan en ramen en deuren te sluiten:</i>			
B3.1. Hoe snel heeft u het advies kunnen opvolgen (indien persoon <i>buiten</i>)?			
0	binnen enkele minuten		
0	binnen een uur		
0	binnen enkele uren		
0	niet opgevolgd		
B3.2. Bent u na het advies binnen gebleven (indien persoon <i>binnen</i>)?			
0	ja		
0	nee		
B4. Indien u binnen was waren/ heeft u:			
	Ja	Nee	Weet niet
Ramen gesloten	0	0	0
Deuren gesloten	0	0	0
Roosters gesloten	0	0	0
Mechanische ventilatie uitgeschakeld	0	0	0
B5.1. Op welk adres was u op het moment van de ramp?			
0	Adres (ga naar vraag B7) straatnaam + huisnummer: postcode en woonplaats:		
0	onbekend (ga naar vraag B5.2.)		
B5.2. Wat is de naam van het (<i>dichtst bij gelegen</i>) gebouw/bedrijf waar u zich bevond tijdens de ramp?			
0	naam gebouw/ bedrijf		
0	onbekend maar wel herkenningpunten, namelijk: (bijv. park, station, kerk)		
0	onbekend		
B6. Wat heeft u buiten gedaan? (meerdere antwoorden mogelijk)			
0	stilstaan		
0	op de grond gelegen/gezeten		
0	rondgelopen		
0	rennen		
0	hulp verlenen		
0	Anders, namelijk:		
B7. Heeft u persoonlijke beschermingsmaatregelen genomen? <i>Deze vraag is voornamelijk van toepassing op hulpverleners/ reddingswerkers</i>			
0	niet van toepassing		
	Ja	Nee	
Adembescherming	0	0	
Oogbescherming	0	0	

Huidbescherming	0	0
Anders, namelijk:		
B8.1. Bent u in de eerste uren na de ramp met <i>stoffen, nevel, rook of een bepaalde geur</i> in aanraking geweest? (meerdere antwoorden mogelijk)		
0	ja, aan (dikke) <i>stofwolken/rook/nevel</i>	
0	ja, aan een sterke geur	
0	ja, huidcontact met vloeistof of neergeslagen poeder	
0	nee	
0	onbekend	
B8.2. Indien ja, wat voor geur heeft u waargenomen?		
0	brandlucht	
0	gaslucht	
0	zure lucht	
0	chloorlucht	
0	ammoniaklucht	
0	zwavel	
0	onbekend	
0	Anders, namelijk:	
B9. Hebt u <u>in de eerste uren</u> na de ramp de volgende klachten gehad?		
	Ja	Nee
Pijn/prikkeling van de ogen	0	0
Pijn/prikkeling van de neus	0	0
Pijn/prikkeling van de keel	0	0
Pijn/prikkeling van de luchtwegen	0	0
Pijn bij de ademhaling	0	0
Kortademigheid, benauwdheid	0	0
Hoesten	0	0
Branderige/pijnlijke huid	0	0
Rode huid en of blaren	0	0
Zwellingen	0	0
Jeuk	0	0
Pijn in de oren	0	0
Oorsuizen	0	0
Duizeligheid	0	0
Flauw vallen	0	0
Misselijkheid	0	0
Braken	0	0
Hoofdpijn	0	0
Pijn in/beklemming van de borst	0	0
Andere klachten, namelijk:		
<i>De volgende vraag kan gesteld worden indien er sprake was van een evacuatieadvies:</i>		
B10. Bent u na het evacuatieadvies uit het getroffen gebied vertrokken?		
0	ja, vrijwel direct na het advies	
0	ja, binnen een uur na het advies	
0	ja, binnen enkele uren na het advies	

- ☐ ja, de dag na het advies
☐ ja, binnen enkele dagen na het advies
☐ nee
- B11.1.** Hebt u (na de evacuatie) nog stoffige werkzaamheden verricht (bijv. helpen met schoonmaken, puinruimen, reparatie in/aan huizen etc.)?
- ☐ ja
☐ nee
☐ onbekend
- B11.2.** Hoe lang hebt u deze stoffige werkzaamheden gedaan?
- ☐ minder dan een uur
☐ tussen een uur en vier uur
☐ tussen vier uur en een hele dag
☐ meerdere dagen
☐ onbekend

C. MODULE GEZONDHEIDSGEGEVENS EN ZORGVERLENING

- C1.** Bent u gewond geraakt of heeft u gezondheidsproblemen opgelopen door de ramp/crisis/incident?
- ☐ ja (ga naar C1.1)
☐ nee (ga naar C2)
- C1.1.** Wat voor gezondheidsproblemen heeft u opgelopen? (meerdere antwoorden mogelijk)
- ☐ botbreuken
☐ brandwonden
☐ snijwonden
☐ schaafwonden
☐ verstuikingen/kneuzingen
☐ luchtwegproblemen
☐ huidproblemen
☐ Anders, namelijk:
- C1.2.** Welke medische zorg heeft u hiervoor ontvangen? (meerdere antwoorden mogelijk)
- ☐ geen medische zorg voor nodig
☐ EHBO (door familie, vrienden, vrijwilligers, zelfhulp)
☐ behandeld op rampterrein
☐ behandeld door mijn huisarts
☐ poliklinisch behandeld in het ziekenhuis
☐ opgenomen in het ziekenhuis (niet op de Intensive Care)
☐ opgenomen op de Intensive Care in het ziekenhuis
- C2.** Bent u in het jaar voorafgaand aan de ramp/crisis/incident medisch behandeld door uw huisarts of een specialist voor de volgende aandoeningen?
- | | Ja | Nee |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Astma of andere longaandoeningen | ☐ | ☐ |
| Diabetes/suikerziekte | ☐ | ☐ |

Hartproblemen	0	0
Beroerte, hersenbloeding of herseninfarct	0	0
Hoge bloeddruk	0	0
Een vorm van kanker (kwaadaardige aandoening	0	0
Ernstige of hardnekkige darmstoornissen	0	0
(langer dan 3 maanden)		
Chronische maagproblemen	0	0
Huidaandoeningen (bijv. eczeem)	0	0
Chronische gewrichtsproblemen	0	0
(bijv. artrose & artritis)		
Nierproblemen	0	0
Psychische gezondheidsproblemen	0	0
(bijv. depressie of angst)		
Neurologische problemen	0	0
(bijv. MS, Parkinson, spraakproblemen, epilepsie)		
Migraine of regelmatig ernstige hoofdpijn	0	0
Nek- en rugklachten	0	0
Gezichtsstoornissen (bijv. oogaandoeningen)	0	0
Ouderdoms- en lawaaidoofheid	0	0
Anders, namelijk:		
C3.1. Maakte u <u>voorafgaand aan de ramp/crisis/incident</u> gebruik van medische zorg zoals medicijnen, hulpmiddelen en thuiszorg?		
0	ja (ga naar C3.2)	
0	nee (ga naar C4)	
Indien ja:		
C3.2. Welke zorg of middelen gebruikt u?		
(meerdere antwoorden mogelijk)		
0	medicijnen	
0	medische hulpmiddelen	
0	medische apparatuur	
0	thuiszorg	
0	anders, namelijk:	
C3.3. Is deze zorg voorgeschreven door uw huisarts of een specialist?		
0	ja	
0	nee	
C3.4. Kunt u op dit moment gebruikmaken van deze medische zorg die u al voor de ramp gebruikte?		
0	ja	
0	nee	
C4. Zit u of zat u in de periode voorafgaand aan de ramp in de Ziektewet?		
0	ja	
0	nee	
0	niet van toepassing	
C5.1. Heeft u momenteel behoefte aan medische zorg, hulpverlening of andere ondersteuning?		
0	ja	

0 nee

C5.2. Indien ja, aan welke medische zorg, hulpverlening of ondersteuning heeft u behoefte? (vrij in te vullen)

C6. Wat is de naam van uw huisarts en of huisartsenpraktijk?

D. MODULE INVLOED LEEFSTIJL OP GEZONDHEID EN BLOOTSTELLING

Onderstaande vragen zijn belangrijk om een goed beeld te krijgen van de relatie tussen een mogelijke blootstelling en gezondheidsproblemen.

D1. Rookt u (wel eens)?

0 Ja (ga naar vraag D1.2)

0 Nee, maar vroeger wel (ga naar vraag D1.2)

0 Nee, ik heb nooit gerookt (ga naar vraag D2.1)

D1.2. Wat rookt(e) u en hoeveel?

±___ sigaretten (uit een pakje of zelf gerold) per dag

±___ sigaren per week

±___ pakje(s) pijptabak (van 50 gram) per week

D2.1. Heeft in het jaar voorafgaand aan de ramp gewerkt? (*Hiermee bedoelen we betaald werk, vrijwilligerswerk, werken in een eigen bedrijf en bijbanen voor minimaal 8 uur per week*)

0 ja (ga naar vraag D2.2)

0 nee (ga naar vraag D3)

D2.2. Wat was toen uw functie?

(Wilt u dit deze functie zo nauwkeurig mogelijk omschrijven? Dus bijvoorbeeld bouwvakker, maar niet arbeider of secretaresse, maar niet administratie)

Functie:

D2.3. Wat waren toen uw belangrijkste taken en werkzaamheden?

(Bijv. vakken vullen, schoonmaken, schilderen)

Werkzaamheden:

D3.1. Heeft u een hobby waarbij u langer dan een maand wekelijks met verf, lak lijm, verfverduunners, chemische bestrijdingsmiddelen of andere chemische stoffen werkte?

0 ja (ga naar vraag D3.2)

0 nee

D3.2. Wat is uw hobby (bijvoorbeeld schilderen, tuinieren, sieraden maken)

Hobby:

E. MODULE HUISVESTING

De volgende vragen hoeven alleen worden afgenomen bij bewoners uit het getroffen gebied.

E1. In welke mate is uw woning beschadigd door de *ramp/crisis/incident*?

- ☐ geen schade aan het woonhuis
- ☐ lichte schade die gemakkelijk *is/was* te herstellen
- ☐ beperkte schade die met hulp van anderen *is/was* te herstellen
- ☐ zware schade die alleen door een bouwbedrijf *is/was* te herstellen
- ☐ zware schade en onduidelijk of het nog hersteld kan worden
- ☐ totale verwoesting van het woonhuis

E2. Woont u tijdelijk ergens anders door de ramp? Of heeft u tijdelijk ergens anders moeten verblijven door de ramp?

- ☐ nee
- ☐ ja, tijdelijk voor minder dan 1 dag
- ☐ ja, tijdelijk voor 1 dag tot 1 week
- ☐ ja, tijdelijk voor enkele weken
- ☐ ja, tijdelijk voor enkele maanden
- ☐ ja, tijdelijk maar onbekend hoelang
- ☐ ja, definitief een ander onderkomen

F. MODULE DEMOGRAFISCHE GEGEVENS

F1. Uit hoeveel personen bestaat het huishouden waar u toe behoort, uzelf meegerekend? _____ personen (indien 1, ga naar F3)

F2. Met welke personen woont u momenteel samen?
(meerdere antwoorden mogelijk)

	Ja	Nee
Met een partner	☐	☐
Met kind(eren) t/m 3 jaar	☐	☐
Met kind(eren) van 4 tot 11 jaar	☐	☐
Met kind(eren) 12 tot 17 jaar	☐	☐
Met kind(eren) van 18 jaar en ouder	☐	☐
Met mijn ouder(s)	☐	☐
Met andere volwassene(n)	☐	☐
Woon niet samen met mijn partner, maar heb een duurzame relatie.	☐	☐

Wij willen u een paar vragen over uw inkomen stellen. Voor de gemeente is het belangrijk om inzicht te krijgen in de omvang van de financiële problemen om de nazorg beter vorm te kunnen geven.

F3. Heeft u de afgelopen 12 maanden **voor** de *ramp/crisis/incident* moeite gehad om van het inkomen van uw huishouden rond te komen?

- ☐ Nee, geen enkele moeite
- ☐ Nee, geen moeite, maar ik moet wel letten op mijn uitgaven
- ☐ Ja, enige moeite
- ☐ Ja, grote moeite
- ☐ Hier doe ik liever geen uitspraken over

F4. Heeft u na de <u>ramp/crisis/incident</u> moeite gehad om van het inkomen van uw huishouden rond te komen? ☐ Nee, geen enkele moeite ☐ Nee, geen moeite, maar ik maak me daar wel zorgen over ☐ Ja, enige moeite ☐ Ja, grote moeite ☐ Hier doe ik liever geen uitspraken over F5. Heeft u door de ramp uw baan verloren? <i>Deze vraag hoeft alleen gesteld te worden indien iemand betaald werk heeft.</i> ☐ Nee ☐ Nee, maar ik ben wel minder gaan werken ☐ Nee, ik heb geen werk ☐ Ja, ik heb mijn baan direct verloren omdat mijn werk getroffen/verdwenen is door de ramp ☐ Ja, ik ben door toedoen van de ramp niet meer in staat mijn werk uit te voeren/in de ziektewet beland F6. Heeft u een ziektekostenverzekering? ☐ ja ☐ nee
--

G. MODULE TOEKOMST

Onze hartelijke dank voor uw medewerking!

Mogen we in een later stadium contact met u opnemen voor verdere vragen betreffende uw gezondheid en zorg?

- ☐ ja
- ☐ nee, omdat...

M.L. Eggens | P.M.J. Bos | L. Grievink | N.J. Nijhuis |
P.T.J. Scheepers | D.H.J. van de Weerd | A.D. Wientjes |
I. van der Woude | N.E. van Brederode

Rapport 609300023/2012

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

februari 2012

