



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

## Beslisschema voor toepassing Biologische Monitoring

Wanneer is biologische  
monitoring praktisch haalbaar  
en zinvol na een incident met  
gevaarlijke stoffen?



## Doel biologische monitoring

- Blootstellingskarakterisering, kwantitatief en kwalitatief
- Kans op gezondheidseffecten
- Onrust onder blootgestelde populatie



## Overwegingen vooraf

- Indien BM als optie onderkend:
  - Toetsing vooraf op praktische haalbaarheid
    - › Wat is vroegst haalbare tijdstip van monstername?
  - Toetsing vooraf of BM zinvol is
    - › Zijn detecteerbare concentraties te verwachten?



# Overwegingen vooraf

Informatie nodig op drie terreinen:

## 1. Toxicologisch:

- Is de blootstelling dermate hoog dat nadelige gezondheidseffecten te verwachten zijn?
- Toxicologische toetswaarde

## 2. Kinetisch:

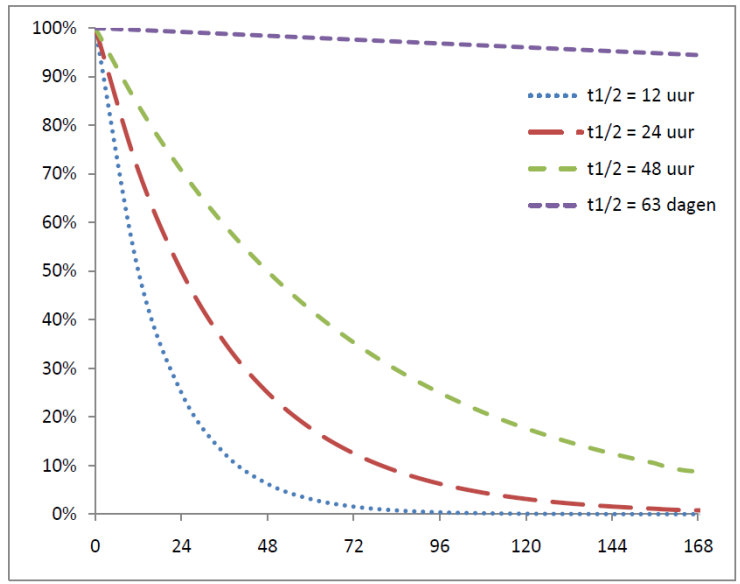
- BM-parameter (halfwaardetijd)

## 3. Analytisch:

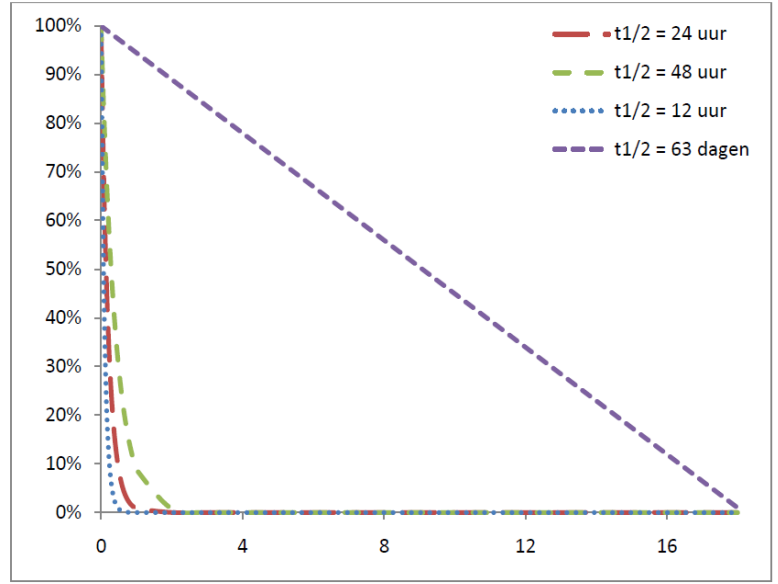
- Adequate analysemethode
- LOQ (of maat voor achtergrondblootstelling)



# Kinetisch: halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ )



(a)



(b)

**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). Vrije metabolieten volgen een log-normale afname (1<sup>e</sup> orde kinetiek), terwijl de eliminatie van een hemoglobine-adduct verloopt een lineair patroon volgt (0<sup>e</sup> orde kinetiek). In beide figuren zijn dezelfde gegevens getoond: in de bovenste figuur over een periode van één week (a) en in de onderste figuur over een periode van vier maanden (b).



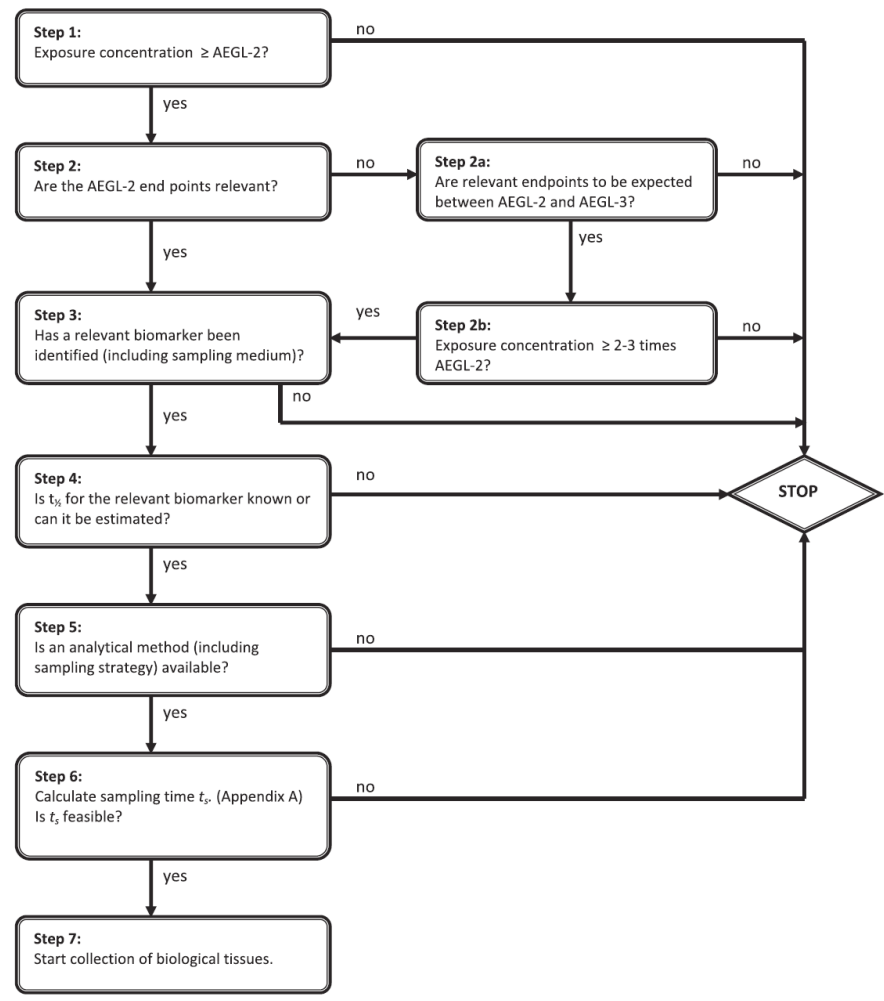
## Berekening van uiterste tijdstip voor monstername

$$\left. \begin{array}{l} C_{t_s} \geq LOQ \\ C_{t_s} = \frac{C_e}{2^{(t_s/t_{1/2})}} \end{array} \right\} C_e \geq LOQ \times 2^{(t_s/t_{1/2})}$$

$$t_s = \frac{t_{1/2}}{0,30} \log \left( \frac{C_e}{LOQ} \right)$$



# Stappenplan





# Interventiewaarden

- Filosofie van Interventie Waarden: '4-D niveaus'

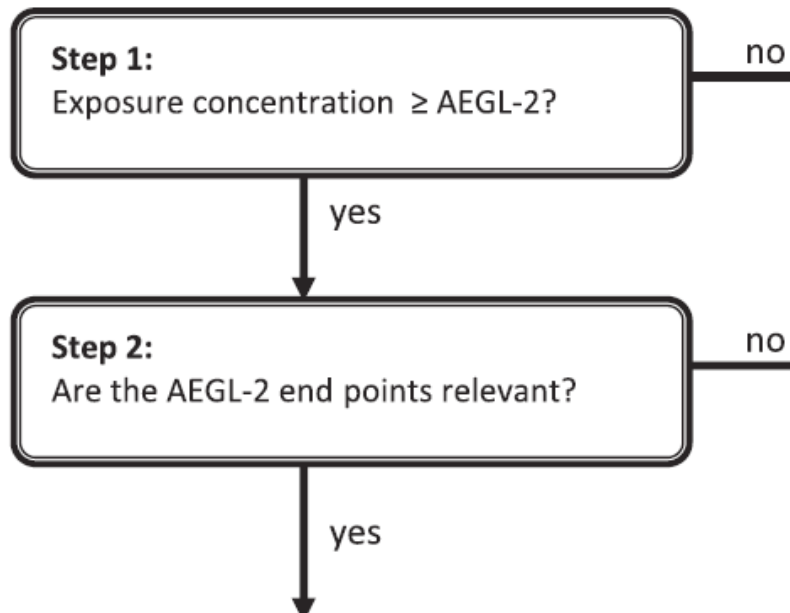
ERPG – AEGL – Nederlandse Rampeninterventiewaarden







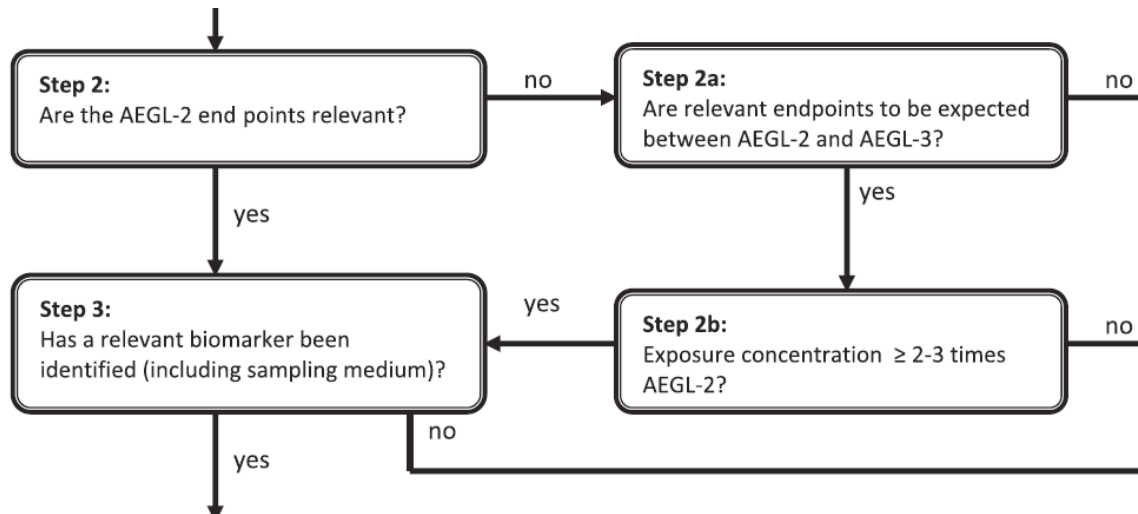
## Stappenplan: stap 1 en 2



- Stap 1: Toxicologische toetswaarde
  - BM alleen zinvol als er een redelijke mate van zekerheid is op nadelige gezondheidseffecten
  - Overschrijding toetswaarde
    - > (uitzondering: publieke onrust)
  - AGW / AEGL-2
    - > Meerdere tijdstippen
- Stap 2: Relevante effecten
  - Irreversibele effecten
  - Verminderde zelfredzaamheid



## Stappenplan: stap 2a en 2b



- Stap 2a:
  - Systemische effecten
- Stap 2b:
  - Vuistregel effecten te verwachten bij een concentratie 2 – 3 maal AGW

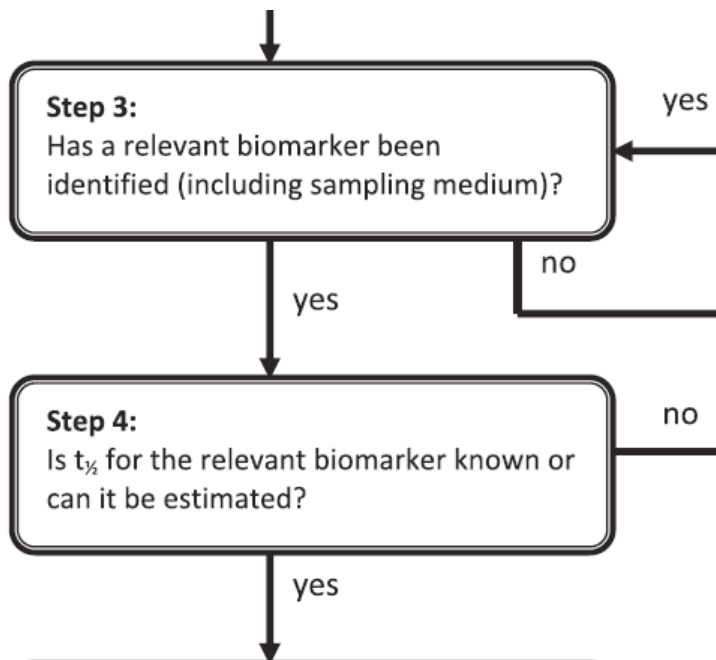


# Nieuwe Interventiewaarden Stofdocumenten

Stofdocument deel A							
CAS-nr: 107-02-8 <b>Acroleïne</b> CH <sub>2</sub> =CH-CHO VN-nr: 1092							
Synoniemen: 2-propenal, acrylaldehyde, allylaldehyde <b>Status: B-stof</b>							
Voorlopige interventiewaarden		10 min.	30 min.	1 uur	2 uur	4 uur	8 uur
Voorlichtingsrichtwaarden	VRW (mg/m <sup>3</sup> )						
Alarmeringsgrenswaarden	AGW (mg/m <sup>3</sup> )						
Levensbedreigende waarden	LBW (mg/m <sup>3</sup> )						
Voetnoot explosiegrens (waarde?)		1 mg/m <sup>3</sup> = 0,43 ppm; 1 ppm = 2,33 mg/m <sup>3</sup>					
Indien van toepassing waarschuwing overschrijding LEL		Indien van toepassing waarschuwing steilheid dosis response					
Tijschaling op basis van (tijdstip) waarden		LOA: mg/m <sup>3</sup> (blootstelling 1 uur)					
C <sup>n</sup> * t = constant; n-waarde: standaard /specifiek		Significante geurwaarneming voor/na overschrijding IW					
evt. extra informatie		Prikkelende, scherpe, weezinwakkende geur					
Fysisch-chemische eigenschappen			Overige informatie				
Uiterlijk: zeer vluchtige, kleurloze vloeistof, damp is zwaarder dan lucht			Molecuulmassa: 56,06 g/mol		MAC:		
Brand: zeer brandgevaarlijk; bij brand vrijgave van o.a. koolmonoxide			Zuurgraad: -		MAK?		
			Wateroplosbaarheid: goed; 2 g/L		Ander??		
			Verzadigde dampdruk: 0,293 bar				
Toxicologische eigenschappen							
Effecten bij blootstelling aan damp			Mechanisme van toxiciteit en doelorgaan bij kortdurende blootstelling aan damp				
<u>Onder VRW:</u> mogelijke geurwaarneming, mogelijk oogirritatie			Sterk irriterende verbinding. Bij inademing o.a. tranende ogen, hoesten, druk op de borst en kortademigheid. Veroorzaakt longoedeem.				
<u>VRW → AGW:</u> stekende geur, brandende ogen, keelpijn, hoesten			Vertraagde overgevoelheidsreacties in meerdere organen mogelijk bij eerder geëxponeerde personen.				
<u>AGW → LBW:</u> overvloedig tranen, pijn ogen, neus en keel, pijn achter borstbeen, kortademigheid			<b>Eerste effecten</b> treden op binnen seconden tot minuten na aanvang blootstelling				
<u>Boven LBW:</u> Effecten als AGW → LBW, plus obstructie bovenste luchtwegen, longoedeem			<b>Steilheid conc-respons</b> (afstand AGW-LBW)				
Effecten bij blootstelling aan vloeistof			Carcinogeniteit en reproductietoxiciteit				
<u>Huidcontact:</u> jeuk, roodheid, blaren, oedeem			De stof is mutageen en mogelijk teratogeen in dierexperimenten				
<u>Oogcontact:</u> beschadiging hoornvlies: pijn, zwelling, roodheid tranen, slecht zien			IARC 3 (niet te classificeren); CRP: n.v.t. Repro B- (enkele effecten gemeld in dieren)				
Medische organisatie							
<u>Ontsmetting:</u> Damp: geen ontsmetting nodig. Vloeistof: vloeistof is zeer vluchtig. Pas voor secundaire besmetting. Met vloeistof besmette huid: overvloedig spoelen met water (15-30 min), besmette kleding verwijderen. Vloeistof in oog: overvloedig spoelen met water of fysiologisch zout.							
<u>Behandeling:</u> Bij huid- en/of oogirritatie overvloedig spoelen met water of fysiologisch zout. Symptomatisch: zo nodig zuurstof toedienen, intuberen, beademen. Bij aanhoudende luchtwegklachten blijven observeren i.v.m. mogelijk verergering van klachten (alleen na blootstelling aan hoge concentraties).							
<u>Materialen:</u> Zie basisbenodigdheden, observatiemogelijkheden							



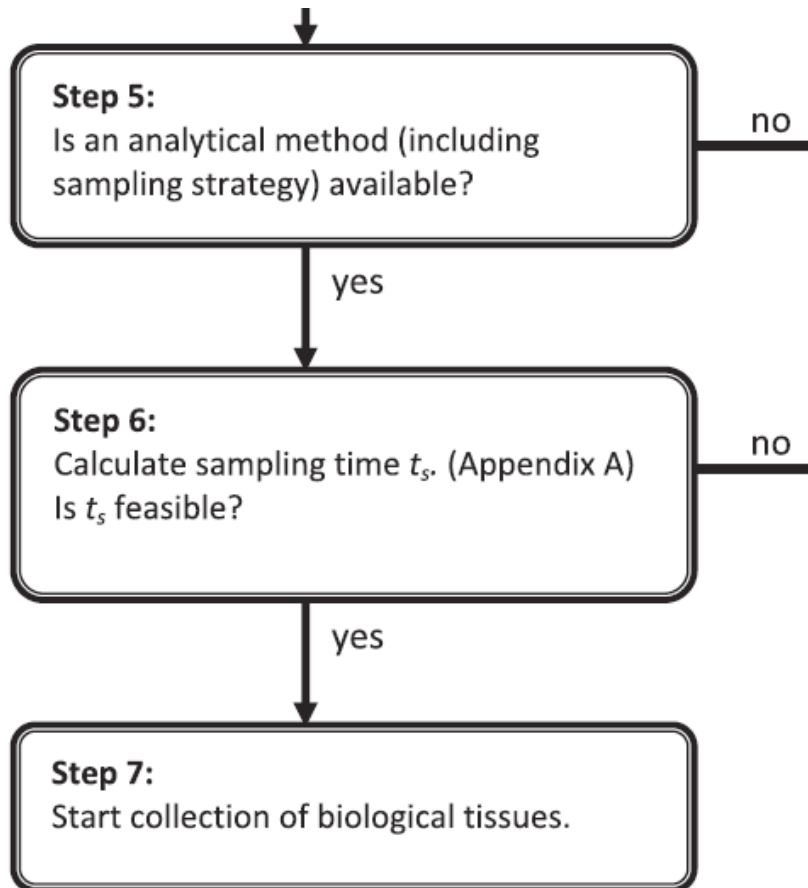
## Stappenplan: stap 3 en 4



- Stap 3: Selectie BM-parameter
  - Eerste aanzet stofdocumenten
- Stap 4: Kinetische parameters
  - Halfwaardetijd gemeten of berekend



## Stappenplan: stap 5, 6 en 7



- Stap 5: Analytische methode
  - Adequaat en nauwkeurig
  - LOQ

- Stap 6: Berekening uiterste tijdstip van bemonstering
  - Is dit praktisch haalbaar?

- Stap 7: Uitvoering



## Voorbeeld: benzeen

- $$t_s = \frac{t_{1/2}}{0,30} \log\left(\frac{C_e}{LOQ}\right)$$
- Data benzeen (Boogaard and Van Sittert, 1995):
  - BM: S-phenylmercaptuurzuur (SPMA) in urine
  - $t_{1/2}$ : 9,0 ( $\pm$  4,5 uur)
  - Achtergrondwaarde (ipv LOQ):  $P_{95} [\text{SPMA}]_{\text{urine}} = 7,3 \mu\text{g/L}$
  - Blootstelling: 8-uur AEGL-2: 200 ppm
  - $[\text{SPMA}]_{\text{urine}} \text{ (mg/g creatinine)} = 0,045 [\text{benzeen}] \text{ (ppm)} - 0,001$ 
    - > 200 ppm  $\rightarrow C_e = 9 \text{ mg SPMA/ g creatinine } (\approx 9 \text{ mg/L})$
- $t_s \approx 93 \text{ uur}$



## Conclusies stappenplan

- Bruikbaar in besluitvormingsproces over toepassing BM.
- Geeft met redelijke mate van zekerheid aan of BM praktisch haalbaar en zinvol is.
- Benodigde informatie moet snel beschikbaar zijn
  - Kinetische informatiedocumenten
    - › inclusief analytische informatie
  - Toxicologische toetswaarden
    - › Rampeninterventiewaarden
    - › Andere toetswaarden