

Commentaar op conceptadvies *Meelstof van fijngemalen gepelde sojabonen*

16 Juni 2016

Comments on draft advisory report *Flour dust from processed, de-hulled soybeans*

June 16, 2016

Inhoud

Content

Commentaar door NIOSH	3
Comments by NIOSH	3
Commentaar door Nevedi	11
Comments by Nevedi	11
Commentaar door Georganiseerd Overleg Bakkersbedrijf	16
Comments by Georganiseerd Overleg Bakkersbedrijf	16



DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

Public Health Service

Centers for Disease Control and Prevention
National Institute for Occupational
Safety and Health
1090 Tusculum Avenue
Cincinnati OH 45226-1998

February 25, 2016

Comments on draft DECOS report on flour dust from processed, de-hulled soybeans By: Brett J. Green PhD, Research Biologist, NIOSH/Health Effects Laboratory Division; Kristin Cummings, Medical Officer, and Jean Cox-Ganser, Supervisory Epidemiologist, NIOSH/Respiratory Health Division, 1095 Willowdale Rd., Morgantown, WV 26505	
SECTION & PARAGRAPH	COMMENT
General Comments	<p>The Committee's recommendations are appropriate; however, the use of the term allergen should be revised throughout the body of the advisory report on soybean flour dust. The proposed reference value for occupational exposure to dust from processed de-hulled soybean flour should reference inhalable soy antigen and not allergen. The rationale for these revisions are suggested throughout the specific comments section. In addition, the committee recommends the reference value for processed de-hulled soybean flour but a previous study has shown increased IgE reactivity associated with pre-processed soy flake. This difference between soy manufacturing stages warrants consideration by the committee. The committee should also be cautious in the interpretation of published studies and ensure that the correct type of immunoassay and extraction methods are listed in the body of the report. Examples are provided below in the specific comments.</p> <p>We commend the committee's development of a health-based recommended occupational exposure limit for soy. The committee's use of our (NIOSH) study in the risk assessment is an honor, and we are gratified to think that our efforts on behalf of soy processing workers in the U.S. may also benefit Dutch workers with potential soy exposure.</p> <p>We agree with the committee that sensitization to soy is the appropriate health outcome for the risk assessment. In general, we would encourage the committee to provide additional information about the analytical methods used to derive the proposed exposure limit. More specific comments are detailed below.</p>
Specific Comments	
Page 8, line 7	Change "These recommendations serve as basis" to "These recommendations serve as a basis"
Page 9, line 5	In addition to macrophages and mucociliary clearance, activation of neutrophils and complement have been previously reported in a Guinea pig model. See Von Esson SG et al. Am Rev Respir Dis. 1988, 138(4):921-927.
Page 9, line16	In addition to rhinitis, rhinoconjunctivitis and asthma-like symptoms, flu-like symptoms have also been reported. See Cummings KJ et al. Am J Ind Med. 2013; 56(5):520-521.

Page 9, line 22	It is unclear what is meant that no studies have been performed on other possible adverse health effects in humans. Please explain the statement. There is a large volume of literature that has investigated the role and impact of soy food additives to food allergy.
Page 9, line 22	An animal study that evaluated neutrophil recruitment following grain dust and soy exposure has been previously published. See Von Esson SG et al. Am Rev Respir Dis. 1988; 138(4):921-927.
Page 9, line 26	Remove "an" from the sentence.
Page 9, line 31	The term "airborne soybean flour allergen" referenced from the Cummings et al. studies is labelled incorrectly. This Health Hazard Evaluation that was later published in ERJ utilized a polyclonal antibody to a whole soy extract. In both published documents the term "inhalable soy antigen exposure" was used. This assay did not quantify specific allergen as suggested in the DECOS document. The inhibition ELISA enabled the quantification of soy protein in personal air samples. It is suggested that the term "airborne soybean flour allergen" should be removed throughout the body of the DECOS document to reflect that total soy protein was evaluated in this study. See Cummings KJ et al Eur Respir J. 2010; 36(5):1007-1015.
Page 9, line 38	Clarify respiratory symptoms in this sentence. This reviewer suspects that the authors meant to refer to elicitation in combination with respiratory symptoms.
Page 10, line 2	As outlined above, the OEL described is based on sensitization. However, it is widely accepted that elicitation of clinical symptoms for sensitized individuals may occur at or below an OEL derived to prevent induction of sensitization in naive individuals. It is not clear how the committee arrived at this conclusion. See Dotson et al J Occup Environ Hyg. 2015; 12 Suppl 1:S82-98.
Page 10, line 3-7	Although the DECOS document is focused on soy-powder, it is unclear why the committee would not consider "total inhalable dust" as a good exposure parameter. Although the measurement of airborne allergen levels in the air would be preferred, reagents (monoclonal or polyclonal) antibodies are not available to enable quantification. Secondly, Cummings et al. used a polyclonal antibody to a whole soy extract so in this case, total soy protein would be a more appropriate measure of exposure. Secondly, other additives that may be present in the powder could contain other important sensitizers such as fungal alpha-amylase, etc.

Page 10, lines 11-12	Remove "(allergens)" and replace with total soy protein or "inhalable soy antigen exposure" as presented in Cummings et al. See Cummings et al Eur Respir J. 2010; 36(5):1007-1015.
Page 10, line 19	The proposed reference value of 0.1µg allergen/m ³ is actually based on total soy protein or "inhalable soy antigen exposure" as presented in Cummings et al. See Cummings et al Eur Respir J. 2010; 36(5):1007-1015. This reviewer proposes the reference value remain the same but it should be annotated as 0.1 µg soy protein/m ³ .
Page 10, line 28	As described in the previous comment, the reference value presented, 0.1µg allergen/m ³ , is actually based on total soy protein or "inhalable soy antigen exposure" as presented in Cummings et al. This reviewer proposes the reference value remain the same but it should be annotated as 0.1µg soy protein/m ³ .
Page 12, line 5	Identify why the absence of soy hull is important for this DECOS document.
Page 12, line 26	The term "the proteins" implies all proteins. It would be more appropriate to mention that there are several proteins in de-hulled soybeans.
Page 12, lines 26-30	It would be helpful to provide a table that lists the identified allergens associated with pre- or post-processed soy powder.
Page 13, line 23	Immunoassays that have been developed have not been targeted towards soybean flour allergens as stated in the text on line 23. Although Gómez-Ollés et al. developed an ELISA to detect hull-derived allergens, these are generally not present in soy flour. The other immunoassays detect soy antigens and not allergens. This section should be modified to reflect the difference between allergen and antigen.
Page 14, line 14	Cummings et al. developed an inhibition ELISA to detect and quantify de-oiled, de-hulled crushed soybean flakes. Secondly, this was an inhibition enzyme-linked immunosorbent assay.
Page 14, line 15	Change "bi-cinchoninic acid assay" to "bichoninic acid assay".
Page 15, lines 1 and 6	In addition to IgE, include the analysis of IgG antibodies.
Page 15, line 10	Include the Phadia CAP number of available soy IgE and IgG assays.
Page 16, line 5	Remove "the" from species of legumes.
Page 17, line 6	Include the soybean hull allergens, Gly m1 and Gly m2 in the text.
Page 17, lines 9 and 10	It would be helpful to include studies that have evaluated soy flour as a food allergen. Most of the allergen characterization data associated with soy flour are derived from the food allergy literature.

Page 17, line 13	As noted above, Cummings et al. reported total soy protein and not soybean allergen levels. In this study, the authors used the term "inhalable soy antigen exposure" to describe total soy protein.
Page 17, lines 18 and 19	An inhibition enzyme-linked immunosorbent assay was utilized in the Cummings et al. study, not a sandwich assay.
Page 17, lines 19 and 20	The methods to prepare the soy flour proteins in the Cummings et al. study are not correctly annotated in this section. Included below is the methodology provided in reference 35. "Soy Protein Extraction: Personal inhalable air samples were analyzed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Filters were removed from the head housing of the IOM sampler and placed in a 1.5 ml polypropylene microfuge tube. Filters were extracted in 1 ml of phosphate buffered saline with Tween® (PBS-T) for 2 hrs at 4°C on an orbital shaker. Aliquots of the extract were centrifuged at 10,000 rpm for 5 minutes and stored at 4°C for immediate use or at -20°C for longer storage. Protein extracts from bulk pre-processed soy flakes were prepared as a reference standard by extracting 10% w/v in PBS for 4 hrs at 4°C under constant agitation. The protein concentration of the reference solution was determined according to the bicinchoninic acid (BCA) method (Pierce Chemical Co, Rockford, IL). The standard soy extract (SE-St) was diluted in PBS to make a 1 mg/ml stock reference solution, aliquoted, and stored at -20°C."
Page 19, line 24	Has the committee considered the role of neutrophils and complement in addition to macrophages?
Page 20, line 4	Occupational soy exposure can also result in flu-like symptoms as reported by Cummings KJ et al. Am J Ind Med. 2013; 56(5):520-521.
Page 20, line 15	The committee should consider describing elicitation in this section.
Page 21, lines 8 to 11	Has the committee considered soy processing facilities that would not contain any other contaminating additive sources such as the one described in Cummings et al?
Page 24, lines 8 to 11	In addition to occupational variables influencing the prevalence of sensitization to soy, another confounding variable could be food-related soy allergy.
Page 25, line 4	As described above, inhalable soy antigen exposure was evaluated in the Cummings study and not soy allergen.

Page 25, table 2	<p>The committee should consider including the following publication from South Africa:</p> <p>Harris-Roberts J, Robinson E, Fishwick D, et al. Sensitization and symptoms associated with soybean exposure in processing plants in South Africa. <i>Am J Ind Med</i> 2012;55:458-464.</p> <p>The authors studied 4 soy processing plants and found 14% (19/136) prevalence of soy sensitization using the ImmunoCAP method.</p>
Page 26, line 9	<p>The committee should clarify the potential confounders associated with the Cummings study. In the results of the Cummings et al. manuscript, it is clear that the authors adjusted for a variety of confounding variables. See Cummings et al <i>Eur Respir J</i>. 2010; 36(5):1007-1015.</p>
Page 26, Section 7.2.3	<p>The committee should consider mention of potential cross-reactivity to birch pollen, as described in the following publication:</p> <p>Mittag D, Vieths S, Vogel L, et al. Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: clinical investigation and molecular characterization of allergens. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2004; 113:148-154.</p>
Page 27, line 13	<p>As described above, inhalable soy antigen exposure was evaluated in the Cummings study and not soy allergen.</p>
Page 27, lines 17-24	<p>Worker exposure to soy additives occurs in baking environments, but this is not the case in processing or manufacturing plants. These working environments typically do not include additives.</p>
Page 27, lines 17 -28	<p>In addition to simultaneous exposures, the committee has overlooked the soy manufacturing process as a potential confounding variable for worker exposure. Green et al. conducted an IgE inhibition study and demonstrated that in comparison to pre-processed soy flake, processed soy powders averaged a 56% reduction in IgE reactivity. Based on this dataset, differences between pre- and post-processing environments should be addressed by the committee. This comment should also be addressed in relation to heterogeneity that is discussed by the committee on Page 30 line 7. See Green et al <i>Clin Exp Allergy</i>. 2011; 41(7):1022-1030.</p>

Page 29, Section 9.1	<p>The committee should consider mention of work-related flu-like illness, which was found in two studies, as described in the following publications:</p> <p>Harris-Roberts J, Robinson E, Fishwick D, et al. Sensitization and symptoms associated with soybean exposure in processing plants in South Africa. <i>Am J Ind Med</i> 2012; 55:458-464.</p> <p>Cummings KJ, Gaughan DM, Green BJ, et al. Flu-like illness among workers at a soy processing plant. <i>Am J Ind Med</i>. 2013; 56:520-521.</p>
Page 30, Section 9.2	<p>The following publication is a follow-up to Spies et al. 2008:</p> <p>Harris-Roberts J, Robinson E, Fishwick D, et al. Sensitization and symptoms associated with soybean exposure in processing plants in South Africa. <i>Am J Ind Med</i> 2012; 55:458-464.</p> <p>Although it does not include quantitative exposure metrics, it warrants mention in this section.</p>
Page 30, lines 20 and 21	<p>As described above, the committee should also address that post-processed soy products resulted in a decrease in IgE reactivity suggesting structural changes to the soy protein allergens during processing. See Green et al <i>Clin Exp Allergy</i>. 2011; 41(7):1022-1030.</p>
Page 30, line 34	<p>As described above, inhalable soy antigen exposure was evaluated in the Cummings study and not soy allergen.</p>
Page 32, line 35	<p>Allergen should be noted as soy antigen.</p>

This comment concerns the calculation of the reference value of 128 ng/m³. To understand how you arrived at the formula:

$RR = 1 + 0.0039 \times \text{exposure concentration}$, we made the following assumptions:

- i) You used the coefficient 0.0039 from the linear regression model fitted through the 0,0 origin
- ii) You assumed that the risk in the reference population was 2 (R = 2)
- iii) You assumed that the risk in the exposed population was given by:
 $R = 2 + 0.0039 \times \text{exposure}$ (although this was not in the empirical model used to get the coefficient of 0.0039).

If we then derive the RR formula for an additional risk of 1% in the exposed population we get:

$$3/2 = (2 + 0.0039x)/2$$

$$\text{Thus } 1.5 = 1 + (0.0039x)/2$$

$$\text{Solving for } x \text{ then gives us } 0.0039x = 1,$$

$$\text{And } x = 1/0.0039 = 256.4 \text{ ng/m}^3$$

If we do a calculation as a risk difference we get:

$$3 - 2 = 2 + 0.0039x - 2. \text{ Which again gives us } x = 1/0.0039 = 256.4 \text{ ng/m}^3$$

Please comment on why the divisor of 2 is not on the 0.0039x term, thus getting a solution of $x = 0.5/0.0039 = 128 \text{ ng/m}^3$.

Since a linear fit through the data points when the 6% prevalence of sensitization for the high exposure group is included seems far from the exposure-response relationship seen in Figure 1 on page 31, we suggest including a second estimate based on excluding the high exposure group. When we did this we get the coefficient to be 0.0263. Solving for the reference value with the same assumptions as above gives us a reference exposure value of $1/0.0263 = 38 \text{ ng/m}^3$. With your calculation it would be $0.5/0.0263 = 19$. Since you are trying to estimate a reference value at the lower end of exposure, this approach may be more defensible.

Page 33, lines 3, 5, 6	As described above, allergen should be noted as soy antigen.
Page 33, line 5	The wrong unit has been used in the rounded off value. 0.128 ng should either be 128 nanograms or 0.128 micrograms. There is a decimal point error: 0.128 ng allergen/m ³ should be 128. As discussed above, perhaps the reference value should be 256 instead of 128 ng/m ³ .
Page 33, lines 12-14	It remains unclear whether a risk assessment based on sensitization would protect against allergic symptoms. It is widely accepted that elicitation of clinical symptoms for sensitized individuals may occur at or below an OEL derived to prevent induction of sensitization in naive individuals. See Dotson GS et al J Occup Environ Hyg. 2015;12 Suppl 1:S82-S98.
Page 34, line 10	Reference to allergen should be removed as previously described.
Page 35-42	Many of the references presented in the advisory report on soybean flour dust have been repeated throughout the reference section.
Page 55, table	The column "exposure information" should be edited to reflect that inhalable soy antigen exposure was evaluated in the Cummings study and not soy allergen.



adres Braillelaan 9
2289 CL Rijswijk

t +31 (0) 85 773 19 77
f +31 (0) 85 773 19 78

info@nevedi.nl
www.nevedi.nl

IBAN NL80RABO0145211010
BIC RABONL2U
KvK 24300214

Rijswijk, 23 maart 2016
: ☐corresp 049.15 HW/a

Betreft: Gezondheidsraad – Openbaar conceptrapport – OCR GR – Sojameelstof
Reactietermijn tot 24 maart 2015

Geachte mevrouw Rijnkels,

Nevedi, de Nederlandse vereniging voor de diervoerindustrie, wenst met bijgaand rapport van Royal HaskoningDHV, d.d. 21 maart 2016 commentaar te leveren op het openbaar conceptrapport inzake sojameelstof (Soybean flour dust), afkomstig van gepelde en fijngemalen sojabonen.

Nevedi verzoekt u dit commentaar bij de behandeling van uw conceptrapport te betrekken. Nevedi verneemt te zijner tijd de uitkomst hiervan in de vorm van uw definitieve rapport.

Met vriendelijke groet,

ir. H.W.C.M. Flipsen
directeur

Bijlage: rapport Royal Haskoning d.d. 21 maart 2016
Reactie op conceptrapport Gezondheidsraad Sojameelstof (soybean flour dust),
afkomstig van gepelde en fijngemalen sojabonen

Reactie op conceptrapport Gezondheidsraad Sojameelstof (soybean flour dust), afkomstig van gepelde en fijngemalen sojabonen

ten behoeve van de Nederlandse Vereniging Diervoederindustrie

Klant: Nederlandse Vereniging Diervoederindustrie
Referentie: I&BR001D01
Versie: 01/Finale versie
Datum: 21 maart 2016

Managementsamenvatting

De Nederlandse Vereniging van Diervoederproducenten (Nevedi) heeft Royal HaskoningDHV gevraagd commentaar op te stellen op het publieke "draft advisory report: Flour dust from processed, de-hulled soybean" d.d. 24 november 2015. In dit conceptrapport stelt de Commissie Gezondheid en Beroepsmatige Blootstelling aan Stoffen een richtwaarde voor, voor het sojameelstof afkomstig van fijngemalen gepelde sojabonen. De Commissie geeft aan dat bij het voldoen aan deze richtwaarde, het toegevoegde risico van werknemers op het ontwikkelen van een luchtwegallergie tegen de in het meel aanwezige allergenen 1% is.

Bij het opstellen van het commentaar zijn de volgende uitgangspunten gehanteerd:

- Een referentiewaarde moet gebaseerd zijn op een dosis-effect relatie waarbij zowel dosis als effect eenduidig zijn vastgesteld op basis van gestandaardiseerde methoden.
- Een referentiewaarde moet de gezondheid van de werknemers effectief beschermen op het door de Minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid vastgestelde niveau van 1% additioneel risico.
- Een referentiewaarde moet worden vastgesteld op een zodanig niveau dat een werkgever met metingen kan aantonen dat hij voldoet aan deze referentiewaarde.
- Het gebruik van een referentiewaarde moet duidelijke voordelen bieden in het arbeidsomstandighedenbeleid ten opzichte van een kwantitatieve beoordeling van het risico op basis van het gevaar.

Nevedi heeft bezwaren tegen de voorgestelde referentiewaarde voor sojameelstof afkomstig van fijngemalen gepelde sojabonen omdat:

- Niet duidelijk is of de voorgestelde referentiewaarde de gezondheid van de werknemers afdoende beschermt.
 - De referentiewaarde is afgeleid op basis van een zeer beperkte set van meetgegevens. De dosis-effectrelatie is afgeleid op basis van de gemiddelde gemeten 8-uurs blootstelling. Uit de beschikbare documentatie kan niet worden vastgesteld dat de tussen- en binnenpersoonsvariatie is betrokken bij het vaststellen van de gemiddelde blootstelling. Hierdoor voldoet de blootstellingsbepaling niet aan de stand van de wetenschap. Ook wordt niet duidelijk gemaakt wat het effect is van de overlap in blootstelling tussen de laag-, middel- en hoog-blootgestelde homogene blootstellingsgroepen. Ook wordt niet duidelijk gemaakt of en zo ja hoe de dag tot dag variatie is betrokken bij het vaststellen van de blootstelling. De effectblootstelling is uitgevoerd gelijktijdig met de blootstellingsbepaling. In de rapportage wordt niet beschreven in hoeverre medewerkers in het verleden van functie zijn gewisseld en of dit een relevante verklaring kan zijn voor gemeten effecten.
Geconcludeerd wordt dat de basis voor het vaststellen te smal is en dat bij de door de commissie geselecteerde studie vraagtekens te stellen zijn bij zowel de vaststelling van de blootstelling als bij het effect. Daarom kan niet worden vastgesteld dat de afgeleide dosiseffectrelatie betrouwbaar is.
 - Er is geen referentiewaarde voor piekblootstelling vastgesteld omdat hiervoor gegevens ontbreken. Bij het vaststellen van een referentiewaarde is onduidelijk hoe de middelingsduur zich verhoudt tot de dosis-effect relatie en of juist een korte middelingsduur (piekbelasting) of een meerdaagse middelingsduur het beste model is. Daarom is de bijdrage aan de bescherming van de gezondheid van de werknemers van de voorgestelde referentiewaarde niet duidelijk.
 - De referentiewaarde lijkt gebaseerd te zijn op het voorkomen van het ontwikkelen van allergieën. Dit beschermt al gesensibiliseerde werknemers niet tegen het ontwikkelen van gezondheidsklachten.
- De ondergrens van de meetmethode maakt het niet mogelijk om tot 10% van de voorgestelde referentiewaarde, door middel van persoonsgebonden metingen de blootstelling vast te stellen. Hierdoor is een werkgever niet in staat door middel van metingen vast te stellen dat voldaan wordt aan de referentiewaarde. Een referentiewaarde of grenswaarde waarbij niet met metingen kan worden vastgesteld dat de werkgever eraan voldoet draagt niet bij aan het adequaat beschermen van de gezondheid van de medewerkers.

- Allergenen afkomstig van sojameelstof is slechts één van de groep van allergenen waaraan medewerkers binnen de sector worden blootgesteld. Daarom hebben de leden van Nevedi gekozen voor een aanpak waarbij:
 - bij het selecteren van beheersmaatregelen en werkmethodes, zover mogelijk, de arbeidshygiënische strategie wordt gevolgd,
 - vrijkomen stof en daarmee stofgebonden allergenen, zo veel mogelijk met technische maatregelen wordt voorkomen,
 - als vrijkomen van stof niet voorkomen kan worden, de blootstelling wordt verminderd met technische maatregelen (bronafzuiging bij handmatige dosering) en schoonmaak met stofzuigers voorzien van hepa filters,
 - als stofblootstelling voorkomt, het aantal blootgestelde medewerkers en de blootstellingsduur wordt beperkt door organisatorische maatregelen.
 - daar waar hoge blootstelling optreedt, adembescherming met voldoende hoge toegekende beschermingsfactor gebruikt wordt,
 - de gezondheid van de medewerker wordt gevolgd met een periodiek gezondheidskundig onderzoek waarbij longfunctie volgens een vast protocol wordt gemeten.

De voorgestelde referentiewaarde voldoet aan geen van de vier uitgangspunten voor een valide grenswaarde. Daarom moet de referentiewaarde niet worden ingevoerd.

1 Inleiding

De Commissie Gezondheid en Beroepsmatige Blootstelling aan Stoffen (GBBS) van de Gezondheidsraad heeft op 30 november 2015 een openbaar rapport opgesteld waarin een referentiewaarde voor de blootstelling aan sojameelstof (Soybean flour dust). Er wordt een referentiewaarde voor beroepsmatige blootstelling aan stof afkomstig van fijn gemalen gepelde sojabonen aanbevolen van 0,1 microgram allergeen per kubieke meter als gemiddelde concentratie over een 8-urige werkdag. Bij deze concentratie zouden werkers en opzichte van de algemene beroepsbevolking een extra absoluut risico hebben van 1 procent op sensibilisatie voor allergenen aanwezig in het stof van fijn gemalen gepelde sojabonen. Het advies is opgesteld op basis van wetenschappelijke publicaties die zijn verschenen voor november 2015. Het is een conceptadvies waarop voor 24 maart 2016 gereageerd kan worden.

De Nederlandse Vereniging van Diervoederproducenten (Nevedi) heeft Royal HaskoningDHV gevraagd commentaar op te stellen op het publieke "draft advisory report: Flour dust from processed, de-hulled soybean" d.d. 24 november 2015.

Bij het opstellen van het commentaar zijn de volgende uitgangspunten gehanteerd:

- Een referentiewaarde moet gebaseerd zijn op een dosis-effect relatie waarbij zowel dosis als effect eenduidig zijn vastgesteld op basis van gestandaardiseerde methoden.
- Een referentiewaarde moet de gezondheid van de werknemers effectief beschermen op het door de Minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid vastgestelde niveau van 1% additioneel risico.
- Een referentiewaarde moet worden vastgesteld op een zodanig niveau dat een werkgever met metingen kan aantonen dat hij voldoet aan deze referentiewaarde.
- Het gebruik van een referentiewaarde moet duidelijke voordelen bieden in het arbeidsomstandighedenbeleid ten opzichte van een kwantitatieve beoordeling van het risico op basis van het gevaar.

Blootstelling aan stof en de in de verschillende grondstoffen van de diervoederindustrie aanwezige allergenen is een punt van zorg voor zowel de werkgevers binnen de sector als binnen de brancheorganisatie Nederlandse Vereniging van Diervoederproducenten (Nevedi). Doelstelling van Nevedi en de werkgevers binnen de sector is om te voorkomen dat medewerkers allergieën ontwikkelen voor de gebruikte grondstoffen. Omdat blootstelling aan een breed spectrum aan allergenen kan optreden, waarbij niet kan worden uitgesloten dat cross-sensibilisatie optreedt én de allergenen in kwestie gebonden zijn aan of aanwezig zijn in stofdeeltjes, heeft de sector gekozen voor een aanpak waarbij de blootstelling aan stof wordt geminimaliseerd. De sector is ervan op de hoogte dat de correlatie tussen stofconcentratie en concentratie allergenen op zijn best zwak is maar vanwege de aanwezigheid van de allergenen in stof en niet buiten stof, is de sector van mening dat de gezondheid van de medewerkers in de sector het effectiefst beschermd kan worden door:

- minimalisering van de stofemissies,
- optimaliseren van afzuiging en schoonmaak,
- organisatorische maatregelen waarbij blootstelling wordt geminimaliseerd
- het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen
- dit alles gecombineerd met een scherpe bewaking van de gezondheid middels periodiek gezondheidskundig onderzoek.

Het grote aantal mogelijke allergenen, gecombineerd met de grote variabiliteit in de blootstelling aan allergenen, leidt ertoe dat indien middels metingen moet worden vastgesteld dat voldaan wordt aan grens- en richtwaarden de monitoringskosten per homogene blootstellingsgroep hoog zullen zijn. Zo

lang niet duidelijk is welke allergenen het grootste gezondheidsrisico opleveren, hoe het samenspel tussen de verschillende allergenen de toxiciteit beïnvloed en hoe de piekblootstelling het ontwikkelen van allergieën beïnvloedt, is een kwalitatieve risicobeoordeling de meest geschikte methode om het risico te beheersen.

2 Korte inhoud adviesrapport

Het concept rapport "flour dust from processed, de-hulled soybeans, health based recommended occupational exposure limit value" gepubliceerd op 24 november 2015 is opgesteld door de commissie Gezondheid Beroepsmatige blootstelling aan stoffen (GBBS). Het rapport bevat een voorstel voor een door de Minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid gevraagde richtwaarde voor Sojameelstof afkomstig van fijngemalen gepelde sojabonen.

Het rapport beschrijft kort industrieën waarbinnen blootstelling aan het sojameel kan optreden. Het rapport geeft aan dat de voornaamste blootstellingsroute voor werknemers is het inademen van stofdeeltjes in de lucht en de gezondheidseffecten die daarbij optreden. Het rapport baseert de dosis-effect relatie op 1 Amerikaanse studie. In deze studie is in een dwarsdoorsnede onderzoek gelijktijdig de blootstelling aan stof en allergenen en het effect op sensibilisatie (IgE antilichamen en antilichaamconcentratie in het bloed) en het optreden van (allergische) luchtwegklachten onderzocht. De commissie vindt het effect van sensibilisatie maatgevend omdat sensibilisatie onomkeerbaar is. Het aanwezig zijn van luchtwegklachten is afhankelijk van de actuele blootstelling, waarbij deze klachten ook door andere componenten in het stof waaraan werknemers worden blootgesteld, veroorzaakt kunnen zijn. Dit laatste is ook de reden waarom de commissie van mening is dat 'totaal ingeademd stof' geen geschikte blootstellingmaat is, maar dat daarvoor een concentratie allergenen moet worden gebruikt. De commissie stelt vast dat op basis van de beschikbare gegevens, vanwege onvolkomenheden in de onderzoeksopzet, geen referentiewaarde kan worden afgeleid voor piekblootstelling. De commissie heeft een referentiewaarde voor het sojameelstof berekend met een lineair regressiemodel. Toepassing van het model leidt tot een referentiewaarde van 0,1 µg allergeen/m³ als een tijdgewogen gemiddelde over een achturige werkdag.

3 Commentaar

3.1 Geïdentificeerde gebruiken

In de samenvatting van het rapport wordt onder 'Fysische en biochemische eigenschappen' alleen het gebruik van sojameel als broodverbeteraar benoemd. In paragraaf 3.2.2 "Use" wordt ook het gebruik in de humane en diervoederindustrie benoemd. En wordt het gebruik voor menselijke consumptie verder uitgesplitst. Doordat in de samenvatting slechts 1 gebruik wordt benoemd, zou de suggestie kunnen worden gewekt dat het aantal bedrijven dat met de voorgestelde referentiewaarde te maken krijgt beperkt wordt.

3.2 Dosis-effect relatie

De dosis effect relatie is vastgesteld op basis van slechts één onderzoek in een soja verwerkingsbedrijf. In dit onderzoek is gelijktijdig de blootstelling (inhaleerbaar stof en concentratie allergenen in dit stof) en het effect (IgE tegen allergenen) gemeten. De blootstellingsmetingen zijn persoonsgebonden uitgevoerd. Werknemers zijn op basis van 12 functie categorieën die de medewerkers ten tijde van het onderzoek vullden verdeeld in werk- en blootstelling-categorieën. De werk-categorieën maakte een onderscheid in de gemiddelde verblijfsduur in de productieruimten en de blootstelling-categorieën in lage, middel en hoge stofblootstelling. Van elke functie categorie zijn minimaal 5 meetresultaten beschikbaar.

Uit de resultaten van het onderzoek blijkt dat er een correlatie is tussen de gemeten gemiddelde blootstelling aan allergenen en de gemeten aanwezigheid van IgE concentraties in het bloed.

Uit de beschrijving van het onderzoek (zowel in het advies rapport van de GR als in de publicatie in European Respiratory Journal) wordt niet duidelijk of de tussen-, binnen-persoonsvariatie een rol speelt bij de hoogte van de blootstelling. Hiermee voldoet de blootstellingsbepaling niet aan stand van de arbeidshygiënische wetenschap.

De spreiding van de blootstelling binnen de functiegroepen is groot. De blootstelling overlapt voor een aanzienlijk deel tussen de laag- middel- en hoog-blootgestelde homogene blootstellingsgroep. Vooral bij allergische aandoeningen is de rol van middelingsduur en piekbelasting bij de sensibilisatie niet duidelijk¹. Door de overlap in blootstellingswaarde van de 8-uurs metingen kan een effect vertekend zijn. Medewerkers uit de hoog blootstellingscategorie kunnen in theorie lagere blootstellingen hebben dan medewerkers uit een lage categorie. Dit is de tweede onzekerheid in de blootstellingsbepaling.

¹ Dotson et al, Setting Occupational Exposure limits for Chemical Allergens – Understanding the Challenges Journal of Occupational and Environmental Hygiene 12: S82-S98, Published 19 Nov 2015

In de studie wordt geen aandacht besteed aan functiecategorieën toegekend aan de werknemers in de jaren voordat het onderzoek is uitgevoerd. Hierdoor kunnen medewerkers die in het verleden hoogblootgesteld zijn nu in een lage blootstellingsgroep vallen. Dit vertroebelt de dosis effect relatie.

Op basis van de resultaten van het onderzoek kan, vanwege de opzet van het onderzoek, geen dosiseffect relatie worden vastgesteld voor een piekblootstelling. Omdat zoals eerder genoemd bij allergenen het niet duidelijk is welke blootstellingsmaat (piek, 8-uurs gemiddelde, cumulatieve blootstelling) bepalend is voor het risico op sensibilisatie, is niet duidelijk dat met een referentiewaarde voor een acht uren tijdgewogen gemiddelde de gezondheid van de medewerkers afdoende wordt beschermd.

In het gebruikte onderzoek is de prevalentie van sensibilisering in de hoogst blootgestelde groep lager dan die in de laag en middel blootgestelde groep. Gesuggereerd wordt dat dit mogelijk veroorzaakt wordt door het "healthy worker"-effect waarbij medewerkers die ernstige klachten ontwikkelen het bedrijf verlaten of worden ingezet op plekken in het bedrijf waar de blootstelling zoveel lager is dat er geen gezondheidseffecten optreden. Als andere mogelijkheid wordt genoemd het ontwikkelen van tolerantie, waarbij in een voorheen gesensibiliseerde persoon metertijd de soja specifieke IgE concentraties weer afnemen. Desondanks acht de commissie de studie en de beschrijving van de documentatie voldoende robuust om er een dosis-effect relatie op te baseren.

3.3 Mogelijkheid om vast te stellen of voldaan wordt aan de voorgestelde referentiewaarde door middel van metingen

Voor het meten van allergeenconcentraties in de lucht worden twee methoden benoemd. Deze zijn beschreven in Cummings et al (2010) en Spies et al (2008). De ondergrens van de gehanteerde van de immunoassay bedraagt 7,2 ng/mL. Bij het opwerken van het monster wordt het monster geëxtraheerd met 2,5 ml extractiemiddel. Dit betekent dat de minimale hoeveelheid allergeen die aangetoond kan worden 18 ng bedraagt.

Op basis van NEN-EN 489 dient meetmethode een meetbereik te hebben van minimaal 0,1 tot 2 maal de grenswaarde. Dit betekent dat voor het sojameel allergeen de ondergrens van het meetbereik ligt op 0,01 µg/m³ oftewel 10 ng/m³. De grenswaarde geldt als 8-uurs tijdgewogen gemiddelde. Bij persoonsgebonden monsternamen van inhaleerbaar stof is de aanzuigsnelheid over de filter 2 l/min. Een monster mag beschouwd worden als een acht uren gemiddelde indien de monsternameduur minimaal 360 minuten bedraagt en er geen aanwijzingen zijn dat de blootstelling buiten de monsternameperiode duidelijk afwijkt dan in deze periode. Dit betekent dat het monsternamevolume zal liggen tussen 720 en 960 liter. Bij een gemiddelde concentratie van 10 nanogram per kubieke meter (10% van de voorgestelde referentiewaarde) is de minimaal aan te tonen hoeveelheid dan 7,2 ng. Dit is lager dan de minimaal detecteerbare hoeveelheid van 18 ng. Dit betekent de voorgestelde meetmethode ongeschikt is om vast te stellen of de werkgever. Daarom moet de referentiewaarde niet worden vastgesteld.

3.4 Proportionaliteit

Het vaststellen van een richtwaarde moet een bijdrage leveren aan de bescherming van de gezondheid van werknemers. Daarom moet ten eerste de dosis-effect relatie duidelijk zijn, moet de werkgever middels metingen moeten kunnen vaststellen of hij aan de referentiewaarde voldoet, moet voldoen aan de referentiewaarde bijdragen aan het beschermen van de gezondheid van de werknemers en moet het vaststellen van de blootstelling niet een onevenredig omvangrijk.

Op basis van de beschikbare literatuur kan niet worden vastgesteld of de voorgestelde referentiewaarde de gezondheid van werknemers afdoende beschermt. Ook is niet duidelijk of de gekozen dosis-effect relatie de juiste is.

Binnen de sector worden medewerkers blootgesteld aan verschillende allergenen gelijktijdig. Er is enige overlap tussen de allergenen in het sojameel en in de andere grondstoffen gebruikt binnen de sector. Niet duidelijk is hoe dit het risico voor de gezondheid beïnvloedt.

Het vaststellen van de blootstelling aan sojameelallergenen vraagt een aanzienlijke meetinspanning zonder dat duidelijk wordt dat het vaststellen van de daggemiddelde blootstelling bijdraagt aan het beschermen van de gezondheid van de werknemers. Om het effect in de werknemers te meten is onderzoek in bloed nodig.

4 Conclusie

Er is niet aangetoond dat de door de commissie voorgestelde richtwaarde voor sojameelstof, de bescherming van de werknemers die worden blootgesteld aan dit stof verbeterd of zelfs maar afdoende beschermt. De voorgestelde meetmethode is ongeschikt om aan te tonen of aan de richtwaarde wordt voldaan. Daarom moet op dit moment geen richtwaarde worden vastgesteld en moet de gezondheid van de werknemers gewaarborgd worden door een kwalitatieve aanpak op basis van de vaststelling dat sojameelstof een respiratoire sensibiliserende stof is.

Georganiseerd Overleg Bakkersbedrijf

GEORGANISEERD OVERLEG VAN WERKGEVERS- EN WERKNEMERSORGANISATIES IN HET BAKKERSBEDRIJF

Secretariaat:
Gerbrandyweg 8, 2805 BZ Gouda
Postbus 332, 2800 AH Gouda
Telefoon: 0182 - 69 30 30
Fax: 0182 - 69 30 69

Gezondheidsraad
Commissie GBBS, tav mevr. dr. J.M.
Rijnkels Postbus 16052
2500 BB Den Haag

Gouda, 21 maart 2016

Betreft: reactie op OCR Flour dust from processed, de-hulled soybeans

Contactpersoon: Tineke
Rens Informatiecentrum
Grondstofallergie , T 0317-
471226 •
M +31620929656
E t.rens@nbc.nl

Geachte mevrouw Rijnkels,

De werkgevers- en werknemersorganisaties verenigd in het Georganiseerd Overleg Bakkersbedrijf (GO Bakkersbedrijf) willen het volgende onder uw aandacht brengen.

Zoals bekend werkt de bakkerijsector al jaren aan het terugdringen van blootstelling aan inhaleerbare allergenen . Onlangs heeft de bakkerijsector het Handboek Stofbeheersing geüpdatet en binnenkort start een communicatiecampagne om het vernieuwde handboek onder de aandacht te brengen. Daarnaast heeft de bakkerijsector een monitoringsprogramma ontwikkeld om werknemers die klachten ontwikkelen, in een vroeg stadium te signaleren. Door vroeg in te grijpen kunnen met extra beheersmaatregelen werknemers behouden blijven voor de sector. Alle informatie over dit programma staat op www.blijmetstofvrij.nl

De bakkerijsector heeft kennisgenomen van het OCR "Flour dust from processed, de-hulled soybeans". Zij heeft PreventPartner gevraagd om het rapport te beoordelen en met name te kijken naar de onderbouwing van de voorgestelde referentiewaarde. Deze beoordeling is als bijlage bij deze brief gevoegd.

PreventPartner concludeert dat voldoende onderbouwd wordt dat blootstelling in de werksituatie aan sojameelstof sensibilisatie en allergische klachten kan veroorzaken.

Echter, de kwantitatieve relatie tussen beroepsmatige blootstelling en sensibilisatie heeft een zwakke correlatie. PreventPartner stelt vast dat in het concept-rapport onvoldoende motieven worden aangedragen om desondanks toch een referentiewaarde af te leiden. Wij onderschrijven deze conclusies van PreventPartner.

De bakkerijsector is zich er van bewust dat sensibilisatie en allergie kan optreden door blootstelling aan sojameelstof. Ook binnen de huidige wetgeving dient blootstelling aan inhaleerbare allergenen al zoveel mogelijk beheerst te worden. Een onvoldoende onderbouwde referentiewaarde voor sojameelstof draagt echter niet bij aan een verbetering van de arbeidsomstandigheden. Naar onze mening is er aanvullend onderzoek nodig om een betrouwbare referentiewaarde voor sojameel af te kunnen leiden.

Hierbij willen wij u verzoeken om kennis te nemen van de conclusies van het rapport van Prevent Partner en deze te betrekken in uw verdere besluitvorming.

Met vriendelijke groet,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Passchier', written over a horizontal line.

mr. P.F. Passchier
secretaris

Bijlage: Rapport beoordeling OCR Meelstof van fijngemalen gepelde sojabonen

EVALUATIE CONCEPT RAPPORT 15-500 OCR FLOUR DUST FROM PROCESSED, DE-HULLED SOYBEANS

t.b.v. Sociale Partners Bakkerijsector

Onderwerp: Evaluatie concept rapport 15-500 OCR Flour dust from processed, de-hulled soybeans

Auteurs: drs P.C.J.M. van Balen en Dr.ir E. Tjoe Nij

Kenmerk: 080216-1

Datum: 4 Maart 2016

Managementsamenvatting

Het concept 15-500 OCR Flour dust from processed, de-hulled soybeans (Meelstof van fijngemalen gepelde sojabonen), is vrijgegeven voor publiek commentaar op 24 november 2015.

Het commentaar op het conceptrapport diende in eerste instantie voor 26 februari 2016 bij de Gezondheidsraad te zijn ingediend. Later is de reactietermijn voor het indienen van het commentaar verlengd tot 24 maart 2016.

In het rapport wordt een referentiewaarde voor de blootstelling aan sojameelallergenen voorgesteld, afgeleid door middel van een lineair regressiemodel, van 0,1 µg allergeen/m³ inademingslucht als gemiddelde concentratie over een achturige werkdag.

PreventPartner heeft een review uitgevoerd van de tekst van het rapport. Met name is gekeken naar de wijze waarop het beschikbare wetenschappelijk materiaal is verwerkt en geïnterpreteerd. Doel van deze evaluatie is het vaststellen van de zwakke en sterke kanten van de afleiding van de referentiewaarde voor allergenen in sojameel.

De bewijskracht van de argumenten en literatuur is beoordeeld met behulp van de methodiek die ook wordt gebruikt bij het opstellen van medische richtlijnen. De conclusies zijn getrokken met behulp van de criteria die worden gebruikt om de oorzakelijkheid van gezondheidsrisico's vast te stellen.

Op basis van deze review trekken wij de volgende conclusies:

- Er is overtuigend aangetoond dat in diverse werksituaties, waar sojameel wordt geproduceerd, verwerkt of gebruikt (ook producten die sojameel bevatten), blootstelling aan sojameelstof en sojaallergenen plaatsvindt.
- Er is overtuigend aangetoond dat sensibilisatie van werknemers optreedt na beroepsmatige blootstelling aan soja-allergenen.
- Aangetoond is dat allergische reacties kunnen optreden ten gevolge van sensibilisatie door sojaallergenen.
- Er zijn aanwijzingen voor een relatie tussen piekblootstelling aan soja-allergenen en een allergische respons bij werknemers in een productiebedrijf voor sojameel.
- De invloed van beroepsmatige blootstelling aan andere allergenen dan soja allergenen wordt benoemd. Niet wordt aangegeven in welke mate deze co-blootstelling van invloed is op het ontstaan van gezondheidsrisico's voor werknemers ten gevolge van blootstelling aan sojaallergenen.
- De kwantitatieve relatie tussen blootstelling aan soja-allergenen en sensibilisatie heeft een zwakke correlatie. Dit wordt ook door de commissie van de Gezondheidsraad gemeld. Daardoor is echter de relevante blootstelling voor het ontstaan van sensibilisatie niet bewezen.
- De keuze voor een lineair regressiemodel voor het afleiden van een referentiewaarde is onvoldoende onderbouwd.

Samenvattend is de conclusie dat er onvoldoende motieven zijn voor het afleiden van een referentiewaarde, van 0,1 µg allergeen/m³ inademingslucht, voor sensibilisatie door sojameelallergenen door middel van een lineair regressie model.

Inleiding

De sociale partners in de bakkerijsector hebben, in de persoon van mevrouw Tineke Rens, aan PreventPartner gevraagd of zij een review kunnen uitvoeren van het conceptrapport van de Gezondheidsraad *Flour dust from processed, de-hulled soybeans* [1].

Het concept 15-500 OCR Flour dust from processed, de-hulled soybeans (Meelstof van fijngemalen gepelde sojabonen), is vrijgegeven voor publiek commentaar op 24 november 2015.

Het commentaar op het conceptrapport diende in eerste instantie voor 26 februari 2016 bij de Gezondheidsraad te zijn ingediend. Later is de reactietermijn voor het indienen van het commentaar verlengd tot 24 maart 2016.

PreventPartner heeft een review uitgevoerd van de tekst van het rapport waarbij met name is gekeken naar de wijze waarop het beschikbare wetenschappelijk materiaal is verwerkt en geïnterpreteerd. Doel was het vaststellen van de zwakke en sterke kanten van de afleiding van de referentiewaarde voor allergenen in sojameel.

Het rapport kan worden gebruikt in het eventuele commentaar naar de Gezondheidsraad.

De review is uitgevoerd door drs. Peter van Balen (arbeidshygiënist) en het rapport is intern beoordeeld door Dr. Ir. Evelyn Tjoe Nij (arbeidshygiënist / epidemioloog A).

Methodiek

Het rapport is kritisch beoordeeld op de wijze waarop de Commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen (Commissie GBBS) van de Gezondheidsraad de wetenschappelijke literatuur over de gezondheidseffecten van soja allergenen heeft gebruikt voor het afleiden van een gezondheidkundige advieswaarde.

Daarbij wordt de bewijskracht beoordeeld zoals gebruikelijk bij het opstellen van medische richtlijnen (tabel 1 en 2) [2]

Tabel 1. *Kwaliteitscriteria voor het beoordelen van literatuur.*

Indeling van niveaus van methodologische kwaliteit van individuele studies			
	Interventie	Precisie van het onderzoek	Wetenschap
A1	Systematische review (meta-analyse) van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2 niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang.	Onderzoek ten opzichte van een referentie ("gouden standaard") met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke boordeling van de resultaten en de gouden standaard. Voldoende grote serie van opeenvolgende metingen met de index- of referentietest.	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat is gecontroleerd voor "confounding" en selectieve follow-up (bias) voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek maar niet met alle kenmerken genoemd onder A2.	Onderzoek ten opzicht van de referentie maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd.	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd. Of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

Tabel 2: *Niveau van conclusies op basis van de kwaliteitseisen aan de literatuur.*

Niveau van conclusies

Niveau 1	Gebaseerd op niveau A1 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
Niveau 2	Gebaseerd op 1 onderzoek van niveau A2 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
Niveau 3	Gebaseerd op een onderzoek van niveau B of op twee of meer onafhankelijke onderzoeken van niveau C.
Niveau 4	Mening van deskundigen

De bewijskracht van de literatuur is vervolgens geordend aan de hand van de criteria van Bradford-Hill (tabel 3) [3] waarna de conclusies zijn getrokken.

Tabel 3: Overzicht Hill's criteria over oorzakelijkheid

#	Hill-criterium	Omschrijving
1	Volgordelijkheid	<i>Relatie in de tijd.</i> Het effect volgt altijd na blootstelling.
2	Sterkte	<i>Robuustheid of omvang van het effect.</i> De mate waarin de oorzaak wordt geassocieerd met het vermeende effect.
3	Dosis-respons relatie	<i>Biologische relatie.</i> Een toenemende mate van blootstelling leidt tot een toename van het risico.
4	Plausibiliteit	<i>Biologisch verklaarbaar.</i> De associatie dient in overeenstemming te zijn met de momenteel geaccepteerde inzichten in pathologische processen.
5	Consistentie	<i>Reproduceerbaarheid - mate van ondersteuning van de associatie.</i> Een associatie is consistent wanneer de resultaten in verschillende onafhankelijke studies worden gereproduceerd.
6	Alternatieve verklaringen mogelijk.	<i>Overwegingen voor andere verklaringen.</i> Zijn er aanwijzingen die een alternatieve verklaring ondersteunen?
7	Experiment	<i>Experimenteel bewijs.</i> Is er experimenteel bewijs die de associatie ondersteunen?
8	Specificiteit	<i>Hoe specifiek de associatie tussen factor en effect, hoe groter de waarschijnlijkheid van een causale relatie.</i> Wordt het specifieke effect alleen veroorzaakt door het oorzakelijke agens.
9	Coherentie	<i>Theoretische basis.</i> De associatie moet in overeenstemming zijn met bestaande theorie en kennis.

Er is geen aanvullende literatuursurvey uitgevoerd om te controleren of alle beschikbare literatuur is gebruikt. Wel is het onderzoek welke ten grondslag ligt aan het afleiden van de referentiewaarde bestudeerd [4,5].

Conclusies uit het conceptrapport

Naar oordeel van de auteurs van deze review, zijn in het conceptrapport de volgende belangrijke conclusies getrokken:

- Sojameel bevat 15 allergene glycoproteïnen met een hoge molecuulmassa.
- De belangrijkste allergenen zijn de opslageiwitten beta-glycinine, glycinine en trypsineremmers.
- Blootstelling van werknemers aan sojameel kan optreden door inademing van stofdeeltjes op hun werk.
- Inademing van sojameel kan leiden tot klachten die wijzen op neus/keelontsteking en/of astma.
- De klachten kunnen worden veroorzaakt door een allergische reactie.
- Blootstelling moet worden vastgesteld door het meten van de concentratie allergenen in de lucht.
- Er is geen concentratie allergenen in de lucht gevonden waaronder de allergische reacties niet optreden. Er kan daarom geen gezondheidskundige grenswaarde worden opgesteld.
- Op basis van de relatie tussen blootstelling en respons is een referentiewaarde afgeleid van 0,1 µg allergeen/m³ inademingslucht als gemiddelde concentratie over een achturige werkdag.

Deze conclusies zijn relevant omdat zij naar ons oordeel de basis vormen van de redenering die leidt tot het vaststellen van de referentiewaarde voor blootstelling aan allergenen in sojameel.

Kwaliteitsbeoordeling

In dit hoofdstuk wordt de bewijskracht van de in het GR-concept-rapport over sojameel behandelde literatuur beoordeeld. Hierbij wordt het rapport systematisch doorlopen op voor de gezondheidsbeoordeling relevante onderwerpen.

#	Onderwerp uit rapport	Conclusie GR	Bevinding	Kwaliteitsbeoordeling	Motivatie
1.	Data	Het rapport is gebaseerd op wetenschappelijk literatuur die publiek beschikbaar is en is verkregen uit de on-line databases Medline en Toxline. De survey is aangevuld met zoekopdrachten op onderwerp in wetenschappelijke tijdschriften en internetbronnen. De laatste zoekopdracht is uitgevoerd in november 2015	Het literatuuroverzicht is compleet ten tijde van de publicatie van het concept-rapport.	Niveau 1	De manier waarop de relevante literatuur is verzameld is conform de hiervoor gebruikelijke wetenschappelijke standaarden.
2.	Situaties voor beroepsmatige blootstelling	Beroepsmatige blootstelling aan sojameel vindt plaats in bakkerijen die met sojameel bewerkt graanmeel gebruiken, bedrijven die sojabonen verwerken tot sojameel en bedrijven die sojameel verwerken in deegverbetersaars.	Overzicht van de beroepsmatige blootstellingssituaties is voldoende onderbouwd.	Niveau 2	Eén publicatie waarin het belangrijkste gebruik van sojameel wordt beschreven. Meerdere publicaties waarin wordt verwezen naar de aanwezigheid van sojameel in andere producten w.o. een rapport van de GR.

#	Onderwerp uit rapport	Conclusie GR	Bevinding	Kwaliteitsbeoordeling	Motivatie
3.	Werkzaamheden waarbij blootstelling aan sojameelstof kan plaats vinden.	In de sojameelproductie: het vermalen van sojavlokken tot sojameel, het zeven en het storten van sojameel/ verpakken. In sojameel verwerkende industrie: het storten van sojameel, het wegen van het meel, het mengen met andere meelsoorten, het zeven en verpakken. In bakkerijen: het mengen, zeven en storten van met sojameel bemerkt graanmeel.	Het overzicht van werkzaamheden waarbij blootstelling aan soja allergenen kan plaats vinden is voldoende onderbouwd. Niet expliciet meegenomen is dat in bakkerijen mogelijk ook met 100% sojameel wordt gewerkt.	Niveau 1	Meerdere publicaties waarin blootstellingssituaties worden beschreven. - Sojaboon verwerkende industrie - Broodbakkerijen - Taartbakkerijen - Kleine bakkerijen
4.	Kinetiek	Blootstelling aan sojameelstof vindt plaats door inhalatie van stofdeeltjes. De deeltjes zijn kleiner dan 150 µm. Het overgrote deel is groter dan 9 µm. Depositie zal daardoor plaats vinden in de bovenste luchtwegen neus, mond en slijmvliezen met trilhaartjes.	Diverse onderzoeken tonen aan dat blootstelling aan sojameelstof plaats vindt door inhalatie van stofdeeltjes.	Niveau 1	§Meerder onderzoeken van minimaal methodologische kwaliteit B.
5.	Verstorende factoren voor blootstelling.	De commissie realiseert zich dat in veel van de aangegeven blootstellingssituaties ook blootstelling aan andere allergene stoffen plaats kan vinden die een bijdrage kan leveren aan de stofblootstelling.	De invloed van blootstelling aan andere allergenen wordt genoemd. Specifiek wordt ingegaan op de diversiteit in de samenstelling van inademiingslucht in verschillende blootstellingssituaties gerelateerd aan diversiteit in verwerkingsmethoden en verschillen in samenstelling van het meelstof.	Niveau 2	Verwezen wordt naar diverse studies waar de blootstelling aan en de gezondheidsrisico's van die andere allergenen zijn beoordeeld. In die studies is ook gewezen op het gebruik van sojameel als additief en de mogelijke invloed van de soja-allergenen.

#	Onderwerp uit rapport	Conclusie GR	Bevinding	Kwaliteitsbeoordeling	Motivatie
			Echter, bij de afleiding van de grenswaarde wordt de invloed van deze versturende factoren niet meegenomen.		
6.	Analyse methodes	Blootstelling aan stof is gravimetrisch bepaald in diverse studies en tevens zijn sojameel allergenen in de lucht kwantitatief bepaald. De commissie geeft aan dat gravimetrische methodes voor het meten van de hoeveelheid stof in de lucht geen goede maat is voor de blootstelling aan luchtwegallergenen in die situaties waarbij blootstelling aan meerdere bronnen voor stof aanwezig zijn. Voor de evaluatie van de blootstelling aan sojameelstof is volgens de commissie een kwantitatieve bepaling van sojameelallergenen in de lucht nodig.	In blootstellings studies is de blootstelling aan soja-allergenen bepaald. Blootstelling aan andere allergenen verstoort niet het meten van de blootstelling aan soja-allergenen als beschikbare, specifieke immunologische technieken worden ingezet.	Niveau1	Diverse gevalideerde methoden zijn beschikbaar om de blootstelling aan soja-allergenen te bepalen.
7.	Relatie inhaleerbaar stof en soja-allergenen	Onderzoek toont aan dat er geen correlatie bestaat tussen de hoeveelheid aan de persoon gemeten concentratie inhaleerbaar stof en de concentratie aan sojaboon trypsine-remmer. Wel bleken correlaties te bestaan tussen inhaleerbaar stof en eiwitgehalte en tussen het gehalte aan eiwit en het gehalte aan trypsine-remmer.	In soja-eiwit zijn 15 immunologische actieve componenten gevonden. De belangrijkste componenten die worden genoemd zijn beta-glycinine, glycine en trypsineremmers.	Niveau 1	Er zijn meerdere studies waarin de hoeveelheid sojameel-allergenen in de lucht is gemeten. In de studie naar een dosis-respons relatie is als maat voor de hoeveelheid allergenen in de lucht de

#	Onderwerp uit rapport	Conclusie GR	Bevinding	Kwaliteitsbeoordeling	Motivatie
		De commissie kiest ervoor om als parameter voor blootstelling de concentratie aan soja-allergenen in de lucht te nemen.			hoeveelheid extraheerbaar eiwit gebruikt.
8.	Relatie sojaeiwit en soja-allergenen	In soja-eiwit zijn 15 immunologische actieve componenten gevonden. De belangrijkste componenten die worden genoemd zijn beta-glycinine, glycine en trypsineremmers.	Over de onderlinge verhouding in soja-eiwit van de allergene componenten is in het rapport geen informatie opgenomen. Geen informatie is gegeven over mogelijke verschillen in immunologische respons tussen deze componenten.	Niveau 2	Eén studie is uitgevoerd waarbij de inhalatoire blootstelling aan soja trypsine-remmer is gemeten.
9.	Blootstelling	Diverse onderzoeken tonen blootstelling aan sojaboonallergenen aan in persoonsmetingen in bedrijven die sojameel verwerken. Parameters waren totaal eiwit en soja trypsine remmer.	In de inademingslucht van werknemers worden soja-allergenen in de vorm van soja-eiwit aangetoond door extractie van stofmonsters.	Niveau 1	Gebaseerd op meerdere onderzoeken naar sojaeiwit in de inademingslucht en 1 studie naar soja trypsineremmer.
10.	Werkingsmechanismen	De commissie maakt onderscheid tussen twee mechanismen die de gezondheidseffecten kunnen verklaren. Het eerste mechanisme is een immunologische respons (allergie) die vooraf wordt gegaan door een sensibilisatie van de blootgestelde persoon. Het tweede mechanisme is een niet-immunologische respons (irritatie) die niet specifiek is maar wordt verondersteld te zijn gerelateerd aan de eigenschappen van stofdeeltjes.	Er is overtuigend aangetoond dat de gezondheidseffecten sensibilisering en allergische reacties door een immunologisch werkingsmechanisme worden verklaard. Bescherming van werknemers tegen sensibilisering beschermt ook tegen irritatie.	Niveau 1	Onvoldoende wordt duidelijk gemaakt dat beide mechanismen, sensibilisatie en irritatie, mogelijk naast elkaar kunnen bestaan.

#	Onderwerp uit rapport	Conclusie GR	Bevinding	Kwaliteitsbeoordeling	Motivatie
		De commissie gaat uit van het principe dat irritatie als verklarend mechanisme pas aan de orde is als een immunologische response is uitgesloten.			
11.	Verstorende factoren voor effecten	Om de effecten door andere bronnen dan sojameel uit te sluiten richt de risico-evaluatie in het rapport zich uitsluitend op de gezondheidseffecten die kunnen optreden door blootstelling aan meelstof van bewerkte, fijngemalen gepelde sojabonen. Kruisreactiviteit met allergenen uit die andere bronnen wordt klein verondersteld.	Kruisreactiviteit met allergenen in graanmeelstof of gistallergenen lijkt nauwelijks aanwezig. De invloed van de blootstelling aan andere allergenen op het ontstaan van gezondheidsrisico's door co-blootstelling wordt niet behandeld.	Niveau 3	De studies geven niet aan in welke mate de resultaten vertekend kunnen zijn door co-blootstelling aan andere allergenen.
12.	Biologische effect monitoring	Vershillende testen zijn beschikbaar voor het vaststellen van sensibilisering, huidpriktesten en het meten van specifieke antilichamen.	Bewezen en gevalideerde methodes.	Niveau 1	De beschreven methoden zijn bekend en worden breed toegepast.
13.	Sensibilisering	Diverse studies tonen aan dat immunologische verschillen bestaan tussen niet-blootgestelde en blootgestelde individuen. Deze verschillen zijn aangetoond door middel van huidtesten, immunologische essays en gezondheidstesten. Het gaat daarbij zowel om onderzoeken op individueel niveau, bij groepen als bij patiënten met allergische symptomen. De commissie trekt op basis van deze onderzoeken de conclusie dat werknemers die	Het wetenschappelijk bewijs dat soja-eiwit allergenen bevat die sensibilisatie van de mens kunnen veroorzaken is overtuigend.	Niveau 1	De behandelde studies, zijn overtuigend en de onderliggende mechanismen komen overeen met wat op dit moment wetenschappelijk is geaccepteerd.

#	Onderwerp uit rapport	Conclusie GR	Bevinding	Kwaliteitsbeoordeling	Motivatie
		routinematig worden blootgesteld aan sojameelstof kunnen worden gesensibiliseerd tegen allergenen die aanwezig zijn in sojameel.			
14.	Irritatie	De commissie vindt in de studies onvoldoende onderbouwing dat de gezondheidseffecten worden veroorzaakt door irritatie door stofblootstelling.	De commissie trekt hier de conclusie door dat een immunologische verklaring voorrang heeft boven een verklaring gebaseerd op irritatie door stof.	Niveau 4	In studies zijn voor beide mechanismen aanwijzingen gevonden. Het bewijs voor een immunologische reactie op blootstelling is overtuigend.
15.	Blootstelling- effect relatie: De algemene bevolking	Enkele studies suggereren een relatie tussen het inhaleren van stof van sojabonen en het optreden van astma. De oorzaak van deze vorm van astma wordt toegeschreven aan blootstelling aan allergenen uit de peulen van sojabonen. De blootstelling in de algemene bevolking aan allergenen in sojameel wordt als laag beschouwd.	Er is geen ondersteuning gevonden van de gedachte dat blootstelling aan soja-allergenen in de inademingslucht ook buiten de werksituatie allergie kan veroorzaken. De bron van de soja-allergenen (de peul) is in de onderzochte populaties niet aanwezig.	Niveau 2	De in het rapport gepresenteerde studies gaan over een vermeende relatie tussen sojapeul-allergenen in de lucht en uitbraken van astma in Barcelona. De relatie met sojameel-allergenen is niet gelegd.
16.	Gevaarsbeoordeling	In de evaluatie van de behandelde literatuur komt de commissie tot de conclusie dat blootstelling aan soja-allergenen kan leiden tot sensibilisatie en dus kan leiden tot gezondheidsklachten. De commissie vindt sensibilisatie het meest belangrijke effect omdat sensibilisering een levenslang risico met	De literatuur bewijst overtuigend de relatie tussen blootstelling aan soja-allergenen en gezondheidsklachten.	Niveau 1	Meerdere studies. Het mechanisme voor sensibilisatie zoals in het rapport gebruikt is conform de huidige stand van de wetenschap.

#	Onderwerp uit rapport	Conclusie GR	Bevinding	Kwaliteitsbeoordeling	Motivatie
		zich meebrengt voor het ontstaan van gezondheidsklachten.			
17.	Relatie blootstelling en effect	De commissie is verder van oordeel dat specifieke sensibilisering als effectparameter en de concentratie soja-eel-allergenen in de lucht als blootstellingsparameter kunnen dienen. Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor kruisreactiviteit	De literatuur toont de relatie tussen blootstelling aan soja-allergenen en sensibilisatie aan.	Niveau 1	Meerder studies die aantonen dat allergenen in de lucht aanwezig zijn in de onderzochte arbeidssituaties. Meerdere studies die sensibilisatie aantonen in dezelfde en vergelijkbare arbeidssituaties.
18.	Dosis-respons	De commissie vindt één studie geschikt voor een kwantitatieve risicoschatting. In deze studie kon geen significante relatie worden aangetoond tussen de concentratie allergenen in de lucht en de prevalentie voor sensibilisering. De commissie gaat ook in op de andere inhoudelijke bezwaren die met de studie samenhangen.	Het gaat om één studie, twee publicaties [4,5] in één productiefaciliteit waarin alleen sojabonen worden verwerkt tot sojameel.	Niveau 2	Ondanks een aantal onzekerheden die volgen uit de studie, en die ook door de commissie worden erkend, wordt deze toch als meest relevante beschouwd voor het afleiden van een referentiewaarde.
19.	Gezondheidskundige grenswaarde	In de literatuur is geen waarde voor de blootstelling gevonden waaronder geen sensibilisatie optreedt. De commissie komt op basis van het ontbreken van die wetenschappelijke gegevens tot de conclusie dat op dit moment geen	Deze conclusie wordt gedeeld. Dit is echter onvoldoende bewijs voor de overweging om een referentiewaarde op basis van een lineair regressiemodel af te leiden.	Niveau 4	Bij alle blootstellingen wordt sensibilisatie bewezen. Een lineair verband tussen de hoogte van de blootstelling en de prevalentie voor sensibilisatie is niet aangetroffen.

#	Onderwerp uit rapport	Conclusie GR	Bevinding	Kwaliteitsbeoordeling	Motivatie
		gezondheidskundige grenswaarde kan worden vastgesteld.			
20.	Dosis-respons relaties	De relatie tussen blootstelling aan soja-allergenen en sensibilisatie is in één studie met voldoende kwaliteit onderzocht. De studie is verricht in één productiefaciliteit waar gepelde, ontvette sojaboonvlokken worden verwerkt tot producten van sojaboonmeel. In het onderzoek zijn verschillende populaties werknemers onderscheiden. Positieve relaties tussen blootstelling en effecten zijn gevonden bij piekblootstellingen en niet bij gemiddelde blootstelling. Bij het onderzoek viel op dat de hoogst blootgestelde groep de prevalentie voor sensibilisering en gezondheidssymptomen het laagst was van de blootgestelde groepen. De onderzoekers verklaarden dat door het "healthy worker effect" [6]. De commissie geeft een aantal andere verklaringen voor het gevonden effect maar verwerpt deze ook weer .	De blootstelling aan allergenen is bepaald aan de hand van de hoeveelheid geëxtraheerd eiwit. Sensibilisering is vastgesteld door het meten van de immunoglobuline-spiegel tegen sojameel-eiwit bij de deelnemers aan de studie. In het onderzoek bestond een positieve relatie tussen aanstellingsduur en huiduitslag en tussen werk gerelateerde astmatische symptomen en specifieke sensibilisatie. De klok-vorm in de relatie waarbij de hoogst blootgestelde groep een lagere prevalentie had voor sensibilisatie is onvoldoende verklaard door de onderzoekers. De commissie komt met aanvullende overwegingen maar geen bewijs.	Niveau 4	Er is geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende allergenen. De deelnemers zijn doormiddel van een vragenlijst ondervraagd op symptomen. Het onderzoek vond geen duidelijke relatie tussen blootstelling aan allergenen uit sojameelstof en sensibilisering en gezondheidseffecten. De relevante blootstelling voor het ontstaan van sensibilisatie is niet bewezen.
21.	Referentiewaarde	De commissie gebruikt de studie die zij geschikt vinden voor een kwantitatieve risicoschatting om een referentiewaarde af te leiden. Zij gaat	De commissie constateert dat geen gezondheidskundige grenswaarde kan worden afgeleid en gebruikt één studie met	Niveau 4	De keuze voor een lineair regressiemodel is onvoldoende onderbouwd.
		daarbij uit van een lineaire blootstelling-respons relatie. Als referentiewaarde komt de commissie dan uit op een waarde van 0,1 µg allergeen/m ³ inademiingslucht als gemiddelde concentratie over een achturige werkdag.	onvoldoende correlatie tussen blootstelling en respons voor het afleiden van een referentiewaarde. Er wordt onvoldoende motivatie gegeven voor het afleiden van een referentiewaarde uit deze studie.		
22.	Korte duur grenswaarde	De commissie heeft geen gegevens gevonden waaruit een limiet voor piekblootstelling kan worden afgeleid	Er was een significante correlatie tussen de piekblootstellingen bij groepen en sensibilisatie.	Niveau 4	

Conclusie

Op basis van de in de vorige paragraaf genoemde kwalitatieve beoordelingen worden aan de hand van Hill-criteria de volgende conclusies getrokken.

Hill-criterium	Omschrijving conclusie	# kwaliteitsbeoordell
Volgordelijkheid	<i>Het conceptrapport toont aan dat blootstelling een soja-allergenen in werksituaties optreedt door inademing van sojameelstof. Er zijn meerdere studies die in verschillende werkomgevingen en in verschillende landen aantonen dat sojameelstof in de lucht aanwezig is. Ook tonen meerdere studies aan dat soja-allergenen aanwezig zijn in sojameelstof. Meerdere studies tonen aan dat sensibilisatie (het gekozen effect-eindpunt) optreedt na blootstelling aan soja-allergenen in sojameelstof.</i>	2, 3, 4, 9
Sterkte	<i>Er zijn meerdere studies die laten zien dat sensibilisatie aanwezig is na blootstelling door inhalatie van soja-allergenen. Deze studies zijn uitgevoerd bij zowel mensen die beroepsmatig zijn blootgesteld aan soja-allergenen als bij leden van de algemene bevolking.</i>	11
Dosis-respons relatie	<i>Er is één onderzoek bekend waarin de relatie tussen blootstelling en respons is onderzocht. In dit onderzoek blijkt de relatie klok-vormig waarbij de respons in de hoogst blootgestelde groep significant verlaagd is. De kwantitatieve relatie tussen blootstelling en respons heeft een zwakke correlatie waardoor de relevante blootstelling voor het ontstaan van sensibilisatie niet is bewezen. In hetzelfde onderzoek is de relatie aangetoond tussen piekblootstelling allergische respons. Er worden geen blootstellingsniveaus gerapporteerd waaronder geen gevallen van sensibilisatie optreden</i>	17, 18, 20, 21
Consistentie	<i>Er worden in het conceptrapport meerdere studies aangehaald waarin sensibilisatie na beroepsmatige blootstelling aan sojameelstof is onderzocht. In al deze studies is sensibilisatie van blootgestelde groepen aangetoond.</i>	8
Alternatieve verklaringen mogelijk.	<i>Naast een immunologische respons worden onderzoeken gepresenteerd die de gezondheidsklachten verklaren vanuit irritatie. Dit niet-immunologisch mechanisme wordt door de commissie als minder relevant beschouwd. Verder worden de invloed van blootstelling aan andere allergenen benoemd.</i>	11
Plausibiliteit	<i>Sensibilisatie door soja-allergenen past in het geaccepteerde inzicht over het ontstaan van allergische gezondheidsklachten. Het ontstaan van allergische reacties via een immuun respons is overtuigend aangetoond.</i>	13
Experiment	<i>Er zijn geen proefdieronderzoeken of onderzoeken met vrijwilligers gepresenteerd die de hypothese van het werkingsmechanisme ondersteunen.</i>	
Specificiteit	<i>De in het rapport aangehaalde gezondheidseffecten worden ook door andere allergene en stoffen veroorzaakt. De studies geven niet aan in welke mate de resultaten vertekend kunnen zijn door gelijktijdige blootstelling aan andere allergenen. De studies die sensibilisatie aantonen door middel van het meten van immunoglobulinen zijn meer specifiek voor soja-allergenen.</i>	5, 10, 15, 20
	<i>De studie waarin een dosis-respons relatie voor soja-allergenen is onderzocht maakt geen onderscheid tussen de verschillende soja-allergenen en is uitgevoerd bij verschillende blootstellingssituaties in één productieproces.</i>	
Coherentie	<i>De relevante blootstelling voor het ontstaan van sensibilisatie is niet bewezen. De motivatie voor het afleiden van een referentiewaarde is onvoldoende onderbouwd. De keuze voor een lineair regressiemodel is onvoldoende gemotiveerd.</i>	20, 21

Op basis van de bovenstaande criteria kunnen de volgende conclusies worden getrokken:

- Er is overtuigend aangetoond dat in diverse werksituaties waar sojameel wordt geproduceerd, verwerkt of gebruikt (ook producten die sojameel bevatten), blootstelling aan sojameelstof en soja- allergenen plaats vindt.
- Er is overtuigend aangetoond dat sensibilisatie van werknemers optreedt na beroepsmatige blootstelling aan soja-allergenen.

- Aangetoond is dat allergische reacties kunnen optreden ten gevolge van sensibilisatie door soja-allergenen.
- Er zijn aanwijzingen voor een relatie tussen piekblootstelling aan soja-allergenen en een allergische respons bij werknemers in een productiebedrijf voor sojameel.
- De invloed van blootstelling aan andere allergenen in de arbeidssituaties worden wel benoemd. Niet wordt aangegeven in welke mate deze co-blootstelling van invloed is op het ontstaan van gezondheidsrisico's voor werknemers ten gevolge van blootstelling aan soja-allergenen.
- De kwantitatieve relatie tussen blootstelling aan soja-allergenen en sensibilisatie heeft een zwakke correlatie. Daardoor is de relevante blootstelling voor het ontstaan van sensibilisatie niet bewezen.
- De keuze voor een lineair regressiemodel voor het afleiden van een referentiewaarde is onvoldoende onderbouwd.

Samenvattende conclusies

We komen dan tot deze conclusie over het rapport.

Er zijn onvoldoende motieven voor het afleiden van een referentiewaarde voor de sensibilisatie door sojameel-allergenen door middel van een lineair regressie model. Het is daardoor niet ondenkbaar dat bij het verschijnen van nieuwe studies de afgeleide waarde zal wijzigen.

Overweging

De commissie gaat uit van het principe dat bescherming tegen sensibilisatie ook voldoende bescherming biedt tegen de in de literatuur beschreven effecten die lijken te worden veroorzaakt door irritatie. Dit door de Gezondheidsraad gehanteerde voorzorgsprincipe heeft algemene waarde.

Door het ontbreken van een goed onderbouwde grenswaarde of referentiewaarde kan het principe nog steeds worden gehanteerd. Blootstelling aan soja-allergenen dient zoveel als mogelijk te worden voorkomen en de eventuele piekblootstellingen dienen zo laag mogelijk te zijn. Hierdoor wordt irritatie voorkomen en de kans op sensibilisatie zo klein mogelijk gehouden.

Literatuur

1. Dutch expert Committee on Occupational Safety. Flour dust from processed, de-hulled soybeans. 15-500 OCR public draft advisory report soybean flour dust. The Hague (24 november 2015).
2. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Evidence-based Richtlijnontwikkeling Handleiding voor werkgroepleden Oorspronkelijke publicatie: April 2005 Update: November 2007.
3. Bradford Hill criteria. https://en.wikipedia.org/wiki/Bradford_Hill_criteria. (26-2-2016).
4. K.J. Cummings, D.M. Gaughan, G.J. Kullman, D.H. Beezhold, B.J. Green, F.M. Blachere, T. Bledshoe, K. Kreiss and J. Cox-Ganser. Adverse respiratory outcomes associated with occupational exposures at a soy processing plant. Eur. Respir. J. 2010, vol 36-5, pp 1007-1015.
5. Denise M. Gaughan, Greg J. Kullman, Kristin J. Cumings. Report on an investigation of asthma and respiratory symptoms among workers at a soy processing plant. NIOSH (august 2009).
6. C.-Y. Li and F.-C Sung. A review of the healthy worker effect in occupational epidemiology. Occup. Med. 1999, vol 49-4, pp 225-229.