



DATUM 10/05/2013

CONTACT Dr. Zeger Vermeulen

TEL. 0473 68 89 04

E-MAIL zeger.vermeulen@gezondheid.belgie.be

Aan de huisartsen
Aan de spoeddiensten en hoofdgeneesheren
Aan de arbeidsgeneeskundige diensten
Aan de klinische laboratoria

BETREFT Acrylnitrilvrijstelling in Wetteren

Geachte,

In de nacht van vrijdag op zaterdag ontspoorde een trein met acrylnitril waarbij een brand ontstond. Deze ramp leidde tot een blootstelling op 2 plaatsen, met name rondom de trein zelf en een blootstelling op afstand via de riolering. Bij de eerste blootstelling was een continue blootstelling aan hogere concentraties, terwijl de blootstelling via de riolering een eerder discontinue blootstelling aan meestal beperkte concentraties was. In het begin werd de burgers aangeraden om ramen en deuren gesloten te houden, omdat er een rookpluim was met potentieel gevaarlijke stoffen. Voor de 2^e blootstelling daarentegen lag de oorzaak in de aansluiting van de huizen op het rioolnetwerk. Hiervoor was het van belang om zo snel mogelijk naar buiten te gaan en ramen en deuren open te zetten omdat de concentratie in de getroffen huizen hoger was.

Omwille van het evolutieve karakter van de blootstelling waren er meerdere communicaties naar artsen, telkens toegespitst op één acuut probleem. Via deze tekst wil de FOD Volksgezondheid een globaal beeld geven over acrylnitril en de verschillende richtlijnen herhalen voor de artsen.

Specificaties van acrylnitril

Als gevolg van het ongeval in Wetteren worden een aantal vragen over het product Acrylnitril gesteld. Dit product wordt in de industrie o.a. gebruikt als monomeer en in de bereiding van lijm en antioxidanten. Acrylnitril zelf is zwaarder dan lucht en de toxische grens ligt onder de geurgrens.

De belangrijkste vraag is hoe toxisch het product is en wat het effect op de mens is. Er zijn een groot aantal vragen gesteld over de blootstelling van mensen aan cyanide. Hierbij dient een onderscheid gemaakt te worden tussen enerzijds vorming van cyanide door verbranding van acrylnitril (primaire blootstelling aan cyanide) en anderzijds vorming van cyanide door metabolisatie van acrylnitril in het lichaam (secundaire blootstelling). In geval van substantiële blootstelling aan acrylnitril-dampen vormt het in het lichaam gemetaboliseerde cyanide een acuut gevaar. Deze omzetting gebeurt tussen de 4-12 uur na inademing van het acrylnitril en verklaart waarom een tijdsinterval kan optreden tussen de blootstelling en het optreden van symptomen.



Hoe hoger de concentraties acrylnitril waaraan men is blootgesteld, hoe meer cyaniden er worden gevormd en hoe ernstiger de intoxicatie zal verlopen.

Risico's

De situatie in Wetteren betreft een acute blootstelling. In de literatuur wordt een blootstelling tot 14 dagen als acuut omschreven. In de medische literatuur zijn vooral artikelen over de chronische blootstelling van werknemers verschenen, dus de blootstelling aan verhoogde concentraties over een periode van meerdere jaren; over de acute blootstelling bij mensen is vrij weinig verschenen.

Er bestaat wel een tabel die de blootstelling aan acrylnitril in functie van de tijd weergeeft, gebaseerd op de Acute Exposure Guidelines Levels (AEGl). Voor de risico's gebeurt een opdeling in AEGl-1 (vanaf deze luchtconcentratie kan ongemak en irritatie optreden die voorbijgaand is na stopzetten van de blootstelling), AEGl-2, waarboven een duidelijk en ernstig gezondheidseffect is en AEGl-3, waarboven een levensbedreigende situatie kan ontstaan en/of men kan overlijden.

Classificatie	Bewezen duur van blootstelling				
	10 min	30 min	1 uur	4 uur	8 uur
AEGl-1	4,6 ppm	4,6 ppm	4,6 ppm	4,6 ppm	4,6 ppm
AEGl-2	290 ppm	110 ppm	57 ppm	16 ppm	8,6 ppm
AEGl-3	480 ppm	180 ppm	100 ppm	35 ppm	19 ppm

De norm voor de Belgische werknemers ligt actueel op een maximale blootstelling van 2 ppm gedurende een periode van 8 uur.

Regelmatig wordt gevraagd of het product kankerverwekkend is. Zoals eerder reeds gemeld in de media werd bij dieren die herhaaldelijke blootstellingen hadden aan acrylnitril een stijging in het aantal kankers vastgesteld. Echter, er zijn belangrijke verschillen tussen mens en dier. Ook bij de mens zijn tal van studies voorhanden, voornamelijk met betrekking tot blootstelling op de arbeidsplaats (regelmatig en/of veelvuldig contact). De bevinding van initiële studies dat er mogelijk een verhoogd risico zou zijn bij veelvuldige blootstelling (meer specifiek: verhoogd risico op longkanker) werd niet bevestigd door het geheel van recentere meer informatieve studies. Op basis van de beschikbare gegevens is er momenteel geen evidentie dat bij mensen met herhaalde blootstelling (lange termijn) er een verhoogd risico is op kanker.

Op basis hiervan is er dan ook momenteel geen evidentie dat mensen die acuut zijn blootgesteld aan acrylnitril een verhoogd risico zouden lopen op de ontwikkeling van kanker.

Er werden ook vragen gesteld over de eventuele toxiciteit van blootstelling via de huid. De literatuur wijst hier vooral op een rechtstreeks contact van de huid met vloeistof, hoewel bij blootstelling aan dampen ook absorptie via de huid kan optreden (dit laatste is vooral van belang bij hogere luchtconcentraties).



Gebruikte norm in Wetteren

De inwoners van Wetteren zijn blootgesteld aan acrylnitril via de riolering. De concentraties waaraan men blootgesteld werd, zijn dus inherent veel lager dan de concentraties nabij de verongelukte trein. Tegelijk was het geen continue blootstelling, maar gekoppeld aan de aansluiting met en de stroming in de riolering. Vanaf de eerste klachten is de houding steeds geweest om vanaf een meetbare concentratie van 1 ppm over te gaan tot een evacuatie, teneinde zeker te zijn dat er geen onnodig risico gelopen werd. Omdat de basisnorm voor blootstelling in België 2 ppm is, werd een ruime veiligheidsmarge genomen.

Er werd gericht gemeten, dus in de vermoedelijke bron. De gemeten concentraties zijn derhalve veel hoger dan de concentraties waaraan mensen mogelijk blootgesteld geweest zijn. Zo werd in huizen daadwerkelijk in of nabij de riolering gemeten, dus op de plaatsen waar mogelijk acrylnitril dampen aanwezig waren. In een aantal huizen werd eerst een meting buiten en daarna in of nabij de riolering uitgevoerd, waarbij er zeer grote verschillen waren. Voor alle zekerheid werd steeds met de hoogst gemeten concentratie, dus de concentratie in of nabij de riolering, rekening gehouden.

Synthese van de richtlijnen tot nu toe

Case definition

De case definition van een intoxicatie van acrylnitril blijft dezelfde. Hierbij moet benadrukt worden dat de irritatie van de mucosa wijst op een contact met acrylnitril, terwijl de andere tekenen eerder kunnen wijzen op de metabolisering van het product tot cyanide.

1. Milde intoxicatie: één van volgende tekenen
 - a. Irritatie van de mucosa
 - b. Gastro-intestinale symptomen: misselijkheid, braken, hoesten, diarree
 - c. Neurologische symptomen: hoofdpijn, duizeligheid, hyperventilatie, angst

2. Middelmattige intoxicatie: één van volgende tekenen
 - a. Hypotensie
 - b. Teken van bewustzijnsdaling

3. Ernstige intoxicatie: één van volgende tekenen
 - a. Coma
 - b. Gedilateerde pupillen
 - c. Cardiovasculaire collaps
 - d. Respiratoir falen
 - e. Cyanose

Wanneer een patiënt geen symptomen heeft, is er geen aanwijzing dat er in belangrijke mate cyanide ontstond als afbraakproduct en is er derhalve geen reden om te veronderstellen dat er een acute blootstelling aan een toxische concentratie acrylnitril is geweest.



De eerste case definition en de daaraan gekoppelde behandeling ging uit van een tijdsinterval tussen blootstelling en het ontwikkelen van symptomen van minder dan 24 uur. Wanneer de klinische klachten snel na de blootstelling volgen (tussen de 8 en de 24 uur), is een lactaatmeting een goede test omdat lactaat een indirecte parameter is voor cyanidevorming. Gestegen lactaat wijst op een mogelijk ernstige cyanide intoxicatie en vormt een indicatie voor doorverwijzing naar de spoedgevallendienst en eventuele behandeling met antidoot. Lactaat kan evenwel niet als marker voor blootstelling aan acrylnitril gebruikt worden. Immers een normaal lactaat sluit eventuele blootstelling aan acrylnitril niet uit, en ook een gestegen lactaat is geen bewijs van blootstelling.

Indien het tijdsinterval tussen blootstelling en het ontwikkelen van symptomen meer dan 24 uur bedraagt ontstaat een ander verhaal. Lactaat is als dusdanig geen specifieke meting voor cyanide blootstelling. Dit betekent dat, naarmate het metabolisme verder schrijdt, de mogelijkheid groter wordt dat een gestegen lactaatspiegel het gevolg is van een ander metabool proces dan de acrylnitrilafbraak in het lichaam, tenzij de blootstelling dermate hoog is dat meer dan 24 uur na blootstelling cyanide aanwezig blijft. Daarom wordt een onderscheid gemaakt in benadering in functie van de hoeveelheid blootstelling en de periode tussen blootstelling en behandeling.

Medische houding

Milde intoxicatie

Wanneer de termijn tussen de blootstelling en de consultatie meer dan 24 uur bedraagt, en er alleen klachten zijn van een milde intoxicatie, heeft het weinig nut om lactaat te bepalen, omdat de kans op een acrylnitrilintoxicatie die antidootbehandeling behoeft zeer onwaarschijnlijk is.

Wanneer deze termijn minder dan 24 uur bedraagt, heeft een lactaatmeting op heparinebuisjes nog wel nut. De analyse moet wel snel na bloedafname (binnen het uur) gebeuren. Tot op heden worden de testen uitgevoerd in het ziekenhuis van Wetteren. Patiënten met een gestegen lactaatspiegel (boven de 1,7 mmol/L) worden naar de spoedgevallendienst verwezen waar na herbevestiging van een gestegen lactaat een behandeling met natriumthiosulfaat (en desgewenst N-acetylcysteïne) wordt opgestart.

Middelmatige en ernstige intoxicatie

In geval van een middelmatige of een ernstige intoxicatie kan men ervan uitgaan dat de cyanideconcentraties in het lichaam langer dan 24 uur na de blootstelling verhoogd zijn, en bijgevolg behandeling met antidoot zinvol is. Daarom wordt hier geen limiet van 24 uur gehanteerd, zoals het geval is voor een klinisch beeld van een milde intoxicatie.

Patiënten met een middelmatige intoxicatie moeten in het ziekenhuis behandeld worden met een hydroxocobalamine(Cyanokit®) (en desgewenst N-acetylcysteïne). De behandeling moet onmiddellijk gebeuren, er moet niet gewacht worden op een eventuele lactaatmeting. Patiënten met ernstige symptomen moeten behandeld worden met een combinatie van hydroxocobalamine (Cyanokit®) en natriumthiosulfaat (en desgewenst N-acetylcysteïne).



Ook hier moet de behandeling onmiddellijk gebeuren. Wanneer de behandeling niet voldoende resultaat biedt, mag een 2^e behandeling met Cyanokit® gegeven worden.

Opmerking: er wordt een vraag gesteld of bij een middelmatige intoxicatie van hulpverleners naast de kliniek ook rekening kan gehouden worden met de periode van blootstelling, zeker wanneer deze in een gebied werkte met inherent hoge concentraties. In deze gevallen is het raadzaam een middelmatige intoxicatie te behandelen met het schema van de ernstige intoxicatie, te weten de combinatie van hydroxocobalamine (Cyanokit®) en natriumthiosulfaat (en desgewenst N-acetylcysteïne).

Staalname door de huisarts

Eerder kregen de huisartsen van Wetteren een richtlijn voor het nemen van bloed- en urinestalen (urinestaal voor het bepalen van thiocynaat en cyaanmethemoglobine en bloedstalen (2 tubes EDTA en 1 gestold) voor het bepalen van thiocynaat), met de expliciete vraag om het bloed in te vriezen in het lab. De vermelding van cyaanmethemoglobine was hier verkeerdelijk bij het urine staaltype vermeld. Ondertussen ging een vergadering door van de Hoge Gezondheidsraad waar men zal bepalen welk de meest aangewezen test is om uit te voeren op de bewaarde stalen. Omdat dit advies nog niet geformuleerd werd, is het raadzaam om op het aanvraagformulier te vermelden dat het om een analyse gaat in het kader van de treinramp in Wetteren. Gelieve voldoende aandacht te besteden aan de correcte labeling van aanvraagformulier, tubes en potjes. De bepaling van thiocynaat kan wel een idee geven over het feit van de blootstelling, maar niet over de hoeveelheid van de blootstelling. Het dient vermeld te worden dat thiocynaat ook bij rokers kan voorkomen.

Voor deze richtlijn werd samengewerkt met het UZ Gent. Ziekenhuizen met specifieke vragen kunnen zich richten tot de spoedgevallendienst van het UZ op het nummer 09/332.50.24 (spoedgevallendienst). Dat is meteen de reden waarom wij aanraden om hetzij kinderen en volwassenen met een vermoeden van intoxicatie naar het UZ Gent te verwijzen, hetzij hiervoor met hen contact op te nemen.

Het telefoonnummer (02/524.90.94 tussen 08:00 en 17:00 uur) en het specifieke mailadres (wetteren@gezondheid.belgie.be) blijven uiteraard ter beschikking van alle artsen.

De tekst werd opgesteld door de FOD Volksgezondheid (dr. W. Haenen, dr. P. Pardon) en becommentarieerd door het UGent (Prof. P. De Paepe, Prof. C. Stove, Dr. V. Stove, Prof. Vertraete).



Literatuur

Hazardous substance database : <http://toxnet.nlm.nih.gov/> Intikken van de term “acrylonitrile” en dan op de keuze bij HSDB klikken.

Thier R, Lewalter J, Bolt HM. Species differences in acrylonitrile metabolism and toxicity between experimental animals and humans based on observations in human accidental poisonings. Arch Toxicol 2000; 74:184-9

Sponsiello-Wang Z, Sanders E, Weitkutat R (Phillip Morris Products, Neuchâtel, Zwitserland) Occupational acrylonitrile exposure and lung cancer: a meta-analysis. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev 2006; 24:257-84

Haber LT, Patterson J (Toxicology excellence for Risk Assessment, Cincinnati, USA) Hum Exp Toxicol 2005; 24:487-527

Cole P, Mandel JS, Collins JJ (Univ. Alabama; Emory Univ.; Dow Chemical Company, USA) Acrylonitrile and cancer: a review of the epidemiology. Regul Toxicol Pharmacol 2008; 52:342-51.

Boffetta P, McLaughlin JK, La Vecchia C, Tarone RE, Lipworth L, Blot WJ (IARC, Lyon, Frankrijk; Int. Epidemiol. Inst., Rockville, USA; Vanderbilt Univ. Medical Center, USA; Univ. Milan, Italië) False-positive results in cancer epidemiology: a plea for epistemological modesty. JNCI 2008; 100: 988-95

IARC Monographs acrylonitrile, Volume 71, 66pp (International Agency for Research on Cancer, maakt deel uit van de WHO).

Dr. Zeger Vermeulen
Gezondheidsinspecteur Oost-Vlaanderen
FOD Volksgezondheid