
Gezondheidseffecten van (kristallijn)silica

Silica komt in veel vormen voor in de natuur. Het is ondermeer een hoofdbestanddeel van de aardkorst. Zand, steen, rotsen en vele mineralen bestaan vrijwel volledig uit silica. Het vormt prachtige edelstenen en kristallen, maar het is tegelijkertijd een mineraal dat als het in de longen terecht komt voor een heleboel narigheid kan zorgen. Dat weten mijnwerkers, de pottenbakkers uit de keramische industrie, maar ook mensen die kieselguhr filters regelmatig verversen. Toch worden we nog steeds verrast door de gezondheidseffecten en worden geconfronteerd met vragen hoe we daarmee om moeten gaan.

DOOR: PROF. DR. PAUL BORM

Silica of siliciumoxide (SiO₂) is een van de meest voorkomende mineralen ter wereld. Een van de vormen die silica kan aannemen is kwarts. Dit wordt gebruikt in producten als beton, baksteen, keramische tegels, tandheelkundige vullingen, juwelen en grafstenen. Silica bestaat in meerdere vormen waarbij de kristallijne vormen kwarts en cristobaliet van belang zijn zijn voor de gezondheidseffecten. Na inademen kan kristallijn silica diep in de long terecht komen. Het verraderlijke van blootstelling aan kristallijn silica is dat de meeste mensen er in eerste instantie niet zo veel van merken. Pas enige tijd na de blootstelling krijgt men er echt last van.

Gevaren blootstelling aan silica

Blootstelling aan stof met kwarts kan een schadelijk effect op de luchtwegen hebben en verhoogd bijvoorbeeld het risico op reumatoïde artritis. Langdurige, hoge blootstelling

kan leiden tot stoflongen. Daarbij veroorzaken stofdeeltjes bindweefselvorming, waardoor de longen minder zuurstof op kunnen nemen. Stoflongen vergroten de kans op andere longziekten zoals longkanker en longfibrose.¹

Stoflong: pneumoconiose

Silicose is een aandoening van longen waarbij bindweefsel/littekenvorming optreedt in de longen ten gevolge van het langdurig inademen van kleine kwartsdeeltjes. De aandoening kwam veel voor bij arbeiders in de keramische industrie in Maastricht, en werd daarom ook wel pottemennekeskrenkte genoemd. De pottenmennekes werkten bij de Sphinx en Mosae fabrieken en bakten en polijsten borden en potten tot gladde vormen. De combinatie van werken bij hoge temperaturen, een diepe en snelle ademhaling en een hoge blootstelling aan kristallijn silica zorgde dat een groot deel van de werknemers acute silicose ontwikkelde. Dit leidde vaak tot een progressieve massieve fibrose (PMF).² Dit is een dodelijke, progressieve interstitiële longziekte (ILD). Het bindweefsel (de fibrose)



Paul Borm is hoogleraar Toxicology of Particles & Fibres aan de HHU te Düsseldorf (DE). Zijn academische werk (1984-2012) bestond zowel uit klinisch- als dierexperimenteel werk om zowel persoonsgebonden factoren van stof en fijnstof geïnduceerde longaandoeningen te doorgronden, als ook de cruciale determinanten in het stof te bepalen. Hij is auteur van meer dan 150 publicaties op dit terrein. Hij was als lid van Nederlandse en Duitse gremia betrokken bij normstelling van stof, fijnstof en nanomaterialen. Tegenwoordig adviseert hij op strategisch en inhoudelijk niveau bedrijven en overheden over het voorkomen van risico's van stoffen vanuit zijn bedrijf Nanoconsult BV. Daarnaast werkt hij al 7 jaar als klinisch directeur bij Nano4 Imaging (Düsseldorf, DE) dat probeert de MRI als omgeving geschikt te maken voor cardiovasculaire interventies met name bij kinderen (www.nano4imaging.com). email: borm@nanoconsult.nl.

diep in de long beperkt de uitwisseling van zuurstof (O₂) en CO₂. Ook in de kolenmijnen van Europa kregen veel mijnwerkers zogenaamd silicose ook wel pneumoconiose (CWP) genaamd. Hierbij treedt minder bindweefselvorming op, maar vormen zich grote aggregaten van stofdeeltjes in macrofagen ingekapseld in bindweefsel in het interstitium. Een pneumoconiose (CWP) escaleerde regelmatig richting progressief massieve fibrose (PMF). Hierbij treedt een massieve interstitiële fibrose op, die in de meeste gevallen dodelijk is. Ook hier achtte men het percentage silica belangrijk in de kans om als mijnwerker pneumoconiose te krijgen. De prevalentie van CWP verschilde enorm tussen verschillende mijngebieden zoals Nord-Pas de Calais (Lille) of in de Limburgse of Duitse kolenbekkens. Door grote studies binnen het raamwerk van de Europese gemeenschap voor Kolen en Staal (EGKS) weten we dat de oorzaak van de verschillen zowel in hoogte van de blootstelling, percentage silica, maar ook andere elementen in het stof (bijvoorbeeld organische matrix) en persoonsgebonden factoren, zoals roken. Ook hier weer bekende uitzonderingen op de regel met mijnpijlars met hoge silica-blootstelling (zoals in de Provence-FR) maar nauwelijks CWP.

Hoewel we de relatie van deze aandoeningen met het mijnverleden kennen, veroorzaakt kristallijn silica blootstelling nog steeds veel slachtoffers. Sinds de classificatie als humaan carcinogeen in 1987 en 2011 is het geassocieerd met longkanker.³ Maar kristallijn silica komt in allerlei vormen en mineralen voor en kan veel meer aandoeningen

veroorzaken of versterken, zoals reuma, sclerodermie, M. Wegener (vasculitis) en allerlei interstitiële beelden waaronder een sarcoid-like granulomateuze reacties (zie tabel 1).⁴ Toch lijkt het wel alsof alle aandacht wordt opgeëist door het feit dat Respirabel Crystalline Silica (RCS) is geclassificeerd als humaan carcinogeen. Hoewel er in dieronderzoek vele interventies zijn uitgetest en ook wel degelijk effectief bevonden om silicose te remmen zijn deze methoden nog onvoldoende uitgetest bij de mens. Zo toonden Piquet et al. In 1990 al aan dat je met anti-TNF-antilichamen de fibrose bij muizen door intratracheaal RCS kon remmen.⁵

Tabel 1. Samenvatting van aandoeningen die zijn geassocieerd met blootstelling aan Respirabel Crystalline Silica (RCS) of waarvan het beloop ernstiger is ten gevolge van deze blootstelling.

Aandoeningen in de long
Silicose
Pneumoconiose
Interstitiële longaandoeningen (ILD)
Chronische bronchitis
Sarcoid-like granulomateuze reacties
COPD
Longkanker
Aandoeningen systemisch
Extrapulmonale silicose: lever, milt, nier
Reuma
Sclerodermie
M. Wegener (vasculitis)

Een recente case-report beschrijft het positieve effect van infliximab bij de behandeling van een patiënt met silica geïnduceerde sarcoidlike granulomateuse reactie.⁶ Deze diagnose was met name gesteld op basis van de langdurige bestaande blootstelling aan silica (30 jaar gewerkt als stukadoor), de granulomateuse afwijkingen in het long-biopt met daarin aanwezig aantoonbaar silica en het feit dat silica een duidelijke stimulus was in de lymfocyten proliferatie test.⁶

Aantonen blootstelling en aanvullende diagnostiek

Het aantal plaatsen en beroepen waarin blootstelling aan RCS en/of amorf silica plaats kan vinden is enorm en vaak is men in de anamnese hierop niet bedacht (zie tabel 2). In de bouw in Nederland is CWP een bekende aan-doening.⁷

Voor echte overzichten per sector is het goed de archieven van het Belgische Fonds voor Beroepsziekten te raadplegen, ook voor de beschrijving van de methodologie van de diagnose. In België is de diagnose gekoppeld aan een uitkering. Casuïstiek die op mij veel indruk heeft gemaakt is die van jonge werknemers die door het bewerken van jeans (zandstralen) tot denim blijvende schade hebben opgelopen of door het slijpen van de halfedelsteen onyx die in de bakken van Turkse bazaars te vinden zijn.⁸

Voor de diagnostiek van een silica geïnduceerde long-

aandoening wordt gebruik gemaakt van een combinatie van klinische gegevens waaronder de longfunctie, analyse van bronchoalveolaire lavage (BAL) materiaal (zowel het celprofiel als het beoordelen van intracellulair vreemdlichaammateriaal), (HR) CT en een uitgebreide arbeidsanamnese. Isolatie van ingesloten vreemdlichaammateriaal in een granuloom en karakterisatie hiervan bijvoorbeeld met elektronenmicroscopie kan ertoe bijdragen de juiste verbanden te leggen en relatie tussen de aandoening en blootstelling aannemelijk te maken.

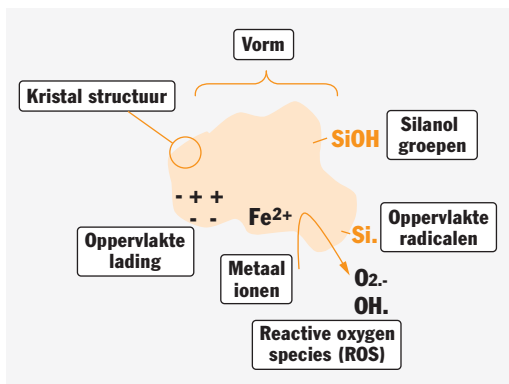
Het oppervlak als boosdoener

Nog steeds is niet helemaal duidelijk waarom (kristallijn) silica onder bepaalde omstandigheden wel een verhoogd risico geeft op silicose en uiteindelijk longfibrose en in andere omstandigheden niet. Zo deden we in de jaren tachtig een onderzoek naar blootstelling en silicose bij aardappelsorteerders die hoge blootstelling hadden aan kristallijn silica via de diatomeeën aarde uit de nieuwe polders in de oude Zuiderzee. Opvallend was dat bij geen enkele van deze seizoen werkers ook maar een milde vorm van fibrose werd aangetroffen. Materiaalwetenschappers en toxicologen hebben inmiddels de volgende theorie opgebouwd: het oppervlak van silica bevat twee aspecten die schadelijke reacties in het lichaam kunnen veroorzaken. Dat zijn: de hoeveelheid en de dichtheid van de

Tabel 2. Samenvatting beroepen die zijn geassocieerd met blootstelling aan Respirabel Crystalline Silica (RCS), en een aantal producten of productieprocessen waarbij dat op kan treden.

Beroepen	Producten/productie
keramische industrie	hoge temperatuur bakken en mechanisch bewerken
mijnbouw, bouw en constructie	mechanisch bewerken (slijpen, boren) van silica bevattend materiaal bouw of textiel (denim)
zandstralen	vervangen van hogedruk filters met silica
landbouwsector (stof met amorf en kristallijn silica)	filtratie met diatomaceous earth
juweliers, edelsmeden	slijpen van halfedelstenen met kwarts (onyx) of artificial stone
huisvrouwen/schoonmakers	huishoudelijke producten met hoge respirabel fractie RCS (VIM)

silanol (Si-OH) groepen, en de oppervlakte radicalen die zijn ontstaan door breken en polijsten. Door de reactiviteit van het silicaoppervlak kunnen beschadigingen optreden aan longepitheel en daardoor ontstaat vervolgens een inflammatoire reactie van macrofagen en neutrofielen. Helaas is het silica vaak zo reactief dat het ook die cellen zelf beschadigt, waardoor een soort kettingreactie in gang wordt gezet. Bij kristallijn silica gaat dit proces eindeloos door aangezien het niet wordt afgebroken; amorf, synthetisch silica en diatomeeën aarde zijn wel oplosbaar in de long en daardoor zijn de effecten van amorf silica veel geringer. Amorf silica zit bijvoorbeeld als vloeimiddel in de toner voor printers, maar ook als vloeimiddel in tomatenketchup.



Figuur 1. Silica oppervlak met daarin aangegeven de belangrijke effecten en oorzaken van de toxiciteit van deze deeltjes.

lang aluminium houdend stof liet inademen⁹ (zie fig. 2) en dat ook in diermodellen later bevestigde.¹⁰ Kwarts dat met aluminium werd voor-behandeld, veroorzaakte ook veel minder en korter durende inflammatie wanneer het wordt toegediend aan proefdieren zoals de rat.¹¹ Deze verminderde ontsteking ging gepaard met een lagere expressie van TNF-alfa, een cytokine dat cruciaal is in de pathogenese en progressie van vele ILD. Het is interessant om te zien dat er een ware revival van research is naar de rol van de oppervlakte chemie in de toxicologie van zowel kristallijn als amorf silica.¹² Aluminosilicaat mineralen zijn mineralen bestaande uit aluminium, silicon, zuurstof, plus counter-cations. Aluminosilicaat mineralen vormen een belangrijke component van kaoline en andere vormen van klei mineralen.



Figuur 2. Inhalatie van aluminium houdend stof door mijnwerkers met silicose of pneumoconiose.⁹

De buitenkant doet er weldegelijk toe

Toch zijn er weer allerlei factoren die de reactiviteit kunnen verminderen. Zo is het bekend dat door verhitten bij erg hoge temperaturen (> 1200 C) de activiteit afneemt, maar vooral de aanwezigheid van andere mineralen en metalen heeft een invloed. Zo kun je silica in een buisje met een oplosbaar aluminium zout doen, en het oppervlak is daarna bijna inactief. Dat wist men al in de 50-er jaren van de vorige eeuw waar men mijnwerkers na het werk een uur

Europese regelgeving inzake verband silica en longkanker

Al in 1987 en later nog eens in 2011 besloot IARC dat RCS op de werkplek gezien moet worden als een human carcinogeen (klasse 1). Toch gaf IARC (International Agency for Research on Cancer) ook aan dat dit niet onder alle omstandigheden geldt. Dat was en is nog steeds uniek namelijk dat je kunt zeggen dat een stof longkanker veroorzaakt maar niet altijd.¹ De redenen

hiervoor zijn in bovenstaand verhaal geschetst, maar er was nog een interessant detail. In dezelfde werksessie van IARC in 1987 stond ook coal mine dust op de lijst van te beoordelen stoffen. Er was voldoende bewijs dat coal mine dust (met soms 10 % silica) geen humaan carcinogeen is. Deze uitspraak was gebaseerd op het feit dat in geen enkele van de honderden cohortstudies onder miljoenen mijnwerkers in de kolenindustrie een verhoogd risico op longkanker werd gevonden. Toch was daarmee de kous niet af, want stelt u zich eens voor hoeveel producten silica bevatten (van kattenbak korrels, verf, cosmetische producten, filtratie-producten, tot geneesmiddelen).^{13,14} Daarbij hebben we Europese regelgeving CLP* die zegt dat alle producten die meer dan 0.1 % van een carcinogeen bevatten als kankerverwekkend moeten worden gelabeld. In deze context is het al interessant op nogmaals op de mijnwerkerspopulatie te wijzen, die was blootgesteld aan stof met een percentage kwarts tussen 3 en 12 %. Inmiddels heeft men ook in Europa begrepen dat dit allemaal wel erg ver gaat en heeft ECHA (European Chemicals Agency) het voorstel ingetrokken met als belangrijkste motivatie dat de blootstelling van de consument aan RCS gedocumenteerd, verwaarloosbaar laag is. In officiële bewoordingen: Omdat "werk met blootstelling aan RCS" nu is opgenomen in Richtlijn 2017/2398/CE, is de Franse overheid van mening dat de noodzaak om een indeling als carcinogeen voor kristallijn silica voor te stellen een meerwaarde heeft voor de bescherming van de volksgezondheid, gebruiken wordt geïdentificeerd. Er is echter geen gebruik door de consument vastgesteld dat leidt tot een aanzienlijke blootstelling aan kristallijn silica door inademing.

*Verordening ((EG) nr. 1272/2008) betreffende de indeling, etikettering en verpakking (Classification, Labelling and Packaging - CLP) is gebaseerd op het mondiaal geharmoniseerde systeem (Globally Harmonised System - GHS) van de Verenigde Naties en heeft tot doel een hoog niveau van bescherming van de gezondheid en het milieu te waarborgen, alsmede het vrije verkeer van stoffen, mengsels en voorwerpen.

Voor de praktijk

Blootstelling aan respirabel crystalline silica (RCS) kan overal voorkomen, zowel op de werkplek als thuis en in de hobby sfeer. Bovendien kunnen sommige consumentenproducten ook RCS bevatten. Trek niet te snel de conclusie: 'dat kan echt geen verband houden met kristallijn silica'. Het is belangrijk attent te zijn op zowel de inflammatoire als ook de auto-immuun effecten van RCS-blootstelling. Silicose en pneumoconiosen zijn grillige ziektebeelden die zich zeer verschillend kunnen presenteren. Bij de beoordeling van individuen dient de aard en de ernst goed te worden vastgesteld en verdere blootstelling te worden voorkomen. Het aantal pneumoconiosen is wel drastisch teruggebracht ondermeer door het sluiten van de mijnen, maar nooit tot nul gereduceerd. Er zijn namelijk steeds weer nieuwe omstandigheden waarin sprake kan zijn van blootgesteld aan silica en er duiken steeds weer nieuwe silica bevattende producten op. Met het groeiende inzicht in de pathofysiologie zal ook een bijdrage worden geleverd aan uitbreiding van de behandelmogelijkheden.

Referenties

1. Donaldson K, Borm PJ. The quartz hazard: a variable entity. *Ann Occup Hyg* 1998;4 2(5): 287-94.
2. Meijers JM, et al. Mortality and lung cancer in ceramic workers in The Netherlands: preliminary results. *Am J Ind Med* 1996; 30(1): 26-30.
3. Guha N, et al. The IARC Monographs on the carcinogenicity of crystalline silica. *Med Lav* 2011; 102(4): 310-20.
4. Slavin RE, et al. Extrapulmonary silicosis: a clinical, morphologic, and ultrastructural study. *Hum Pathol* 1985 ; 16(4): 393-412.
5. Piguet PF, et al. Requirement of tumour necrosis factor for development of silica-induced pulmonary fibrosis. *Nature* 1990; 15; 344(6263): 245-47.

-
6. Beyer, et al. Trigger related phenotypes in sarcoidosis: does silica induced sarcoidosis exists?' WASOG 2018 Abstract.
 7. Tjoe Nij E, et al. Radiographic abnormalities among construction workers exposed to quartz containing dust. *Occup Environ Med* 2003; 60(6): 410-17.
 8. Akgun M, et al. An epidemic of silicosis among former denim sandblasters. *Eur Respir J* 2008; 32(5): 1295-303.
 9. Kennedy MC. Aluminum powder inhalations in the treatment of silicosis of pottery workers and pneumoconiosis of coal-miners. *Br J Ind Med* 1956; 13(2): 85-101
 10. Dubois F, et al. Aluminum inhalation reduces silicosis in a sheep model. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137(5): 1172-79.
 11. Albrecht C, et al. Inflammatory time course after quartz instillation: role of tumor necrosis factor-alpha and particle surface. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31(3): 292-301.
 12. Turci F, et al. Revisiting the paradigm of silica pathogenicity with synthetic quartz crystals: the role of crystallinity and surface disorder. *Part Fibre Toxicol* 2016; 13(1): 32.
 13. Hoy RF, et al. Artificial stone-associated silicosis: a rapidly emerging occupational lung disease. *Occup Environ Med* 2018; 75(1): 3-5.
 14. Drent M, et al. Cat litter is a possible trigger for sarcoidosis. *Eur Respir J* 2012; 39: 21-22.