

# Vaststellen van private grenswaarden voor de werkplek

Verslag van de bijeenkomst van de Nederlandse Vereniging voor Toxicologie sectie arbeidstoxicologie en de Contactgroep Gezondheid en Chemie, 15 maart 2007

Nicole Palmen<sup>1</sup>, Frans Jongeneelen<sup>2</sup>

## Programma:

Rolaf van Leeuwen, RIVM:	Een werkplekgrenswaarde als puntschatting of als bandbreedte? Hoe nauwkeurig moeten wij zijn?
Jeroen van Raaij, Organon Bioscience:	Hoe worden grenswaarden afgeleid voor bedrijfsgeïmporteerde stoffen?
Geert Wieling, DOHSBASE v.o.f:	Afleiden van grenswaarden met R-zinnen. Zin of Onzin?
Wil ten Berge, Santoxar:	Richtlijnen voor het vaststellen van werkplekgrenswaarden voor stoffen met weinig gegevens.

## Inleiding

Per 1-1-2007 moet het bedrijfsleven bij afwezigheid van een publieke grenswaarde voor een stof, zelf een gezondheidskundige private grenswaarde vaststellen. Voorlopig kan men terugvallen op de onderbouwing van de oude lijst met wettelijke grenswaarden, maar deze is niet langer up-to-date. Voor de overige stoffen moet zij zelf de onderbouwing van de grenswaarden verzorgen. Niet wordt aangegeven hoe deze private grenswaarden afgeleid zouden moeten worden. Tijdens het symposium werd aandacht besteed aan mogelijke procedures voor het afleiden van private grenswaarden en de vraag of gekozen dient te worden voor een puntschatting of bandbreedte.

De animo voor het symposium was zeer groot, waardoor het noodzakelijk werd een inschrijvingsprocedure te starten. Middels dit verslag willen we de mensen die niet aan het symposium hebben kunnen deelnemen informeren.

Rolaf van Leeuwen, deskundige voedingsmiddelentoxicologie bij het RIVM, gaf een bespiegeling ten aanzien van de nauwkeurigheid van grenswaarden. Hij gaf een overzicht hoe binnen de voedingsmiddelentoxicologie wordt omgegaan met nauwkeurigheids van puntschattingen cq bandbreedtes van toxische stoffen. Tijdens het afleiden van grenswaarden voor de werkplek door de Gezondheidsraad wordt het quotiënt genomen van de NOAEL (no observed adverse effect level) en een aantal veiligheidsfactoren. Deze veiligheidsfactoren worden per component vastgesteld en zijn gebaseerd op inter- en intraindividuele variatie en onzekerheden ten aanzien van de onderliggende toxicologische studies. Er is echter weinig inzicht in de onzekerheidsfactoren en er wordt geen onderscheid gemaakt tussen variatie

en onzekerheid. Met variatie wordt bedoeld variatie in gegevens die opgelost kan worden door het genereren van betere data; met onzekerheid wordt bedoeld echte onzekerheid. Daarnaast is onbekend hoe conservatief de schatting door de Gezondheidsraad is.

Een betere manier om grenswaarden af te leiden is gebruik te maken van de probabilistische methode. Ook hier wordt gezocht naar het kritisch effect van een stof in het proefdier, maar wordt ook gekeken naar de verdeling van het effect binnen de hele populatie proefdieren. Dit om inzicht te krijgen in de grootte van de spreiding van het effect. Daarnaast wordt op basis van historische gegevens een verdeling gemaakt van de interspecies variatie en van de intraspecies variatie. Omdat de intraspecies variatie geen lognormale verdeling heeft, wordt impliciet rekening gehouden met extra gevoelige groepen mensen. Met behulp van een Monte Carlo analyse is het vervolgens mogelijk een kansberekening te maken voor het gezondheidsrisico.

Een voorbeeld van een probabilistische risicoschatting van deoxynivalenol bij jonge meisjes toonde aan dat er 2 ordes van grootte ligt tussen de laagste en de hoogste waarde van het 90% betrouwbaarheidsinterval van het effect (verlaagd lichaamsgewicht). Dit betekent dat er een grote onzekerheid schuilgaat achter een eventuele puntschatting. Een ander voorbeeld, waarbij een probabilistische risicoschatting werd gemaakt van dioxine inname, toonde aan dat een vergelijkbaar effect (reductie van spermatozoa) kon worden gegenereerd bij een dioxinedosis die 2 ordes in grootte varieerde.

Geconcludeerd werd dat een puntschatting mooi uitziet, maar dat er veel onzekerheid schuilgaat achter dat getal.

<sup>1</sup> arbeidstoxicoloog/hygiënist, Encare Arbozorg; e-mail: nicole.palmen@encare.nl

<sup>2</sup> arbeidstoxicoloog/hygiënist, Industox; e-mail: frans.jongeneelen@industox.nl

Het geven van een bandbreedte lijkt meer zekerheid te bieden, echter deze moet niet worden overschat. Hier zien we een variatie in effect van ongeveer 1 orde van grootte. Het blijft essentieel om de mate van onzekerheid in toxiciteitsstudies zoveel mogelijk te beperken, zodat grenswaarden zo nauwkeurig mogelijk kunnen worden afgeleid. Tevens moet de wijze waarop een grenswaarde is afgeleid goed zijn beschreven.

Jeroen van Raaij is toxicoloog bij Organon en verleende inzicht in het afleiden van bedrijfsgrenswaarden voor farmaceutische stoffen binnen dit concern. Het kritisch effect in de farmaceutische industrie is vaak een ongewenst farmacologisch effect in plaats van een toxisch effect. De definitie van een blootstellingsnorm is dan ook de maximale dagdosis die een werknemer gedurende een werkdag mag opnemen, zonder dat er een ongewenst gezondheidseffect of farmacologisch effect optreedt. Daarbij wordt onderscheid gemaakt tussen actiewaarden en streefwaarden. Actiewaarden zijn grenswaarden voor de bestaande werknemerspopulatie; streefwaarden worden vastgesteld bij het ontwerp van nieuwe werksituaties en houden ook rekening met risicogroepen.

De ontwikkeling van een medicijn vindt plaats in een 5-tal fases en duurt in totaal ongeveer 10 jaar. De eerste is de researchfase waarin nog weinig bekend is over de toxische eigenschappen van de stof. De stof wordt met name op toxiciteit beoordeeld met behulp van structuur-activiteitsrelaties en de aard van het effect. De blootstellingsduur van werknemers in deze fase is echter beperkt tot ongeveer 1 uur per dag. Tijdens de ontwikkelingsfase (fase 2) wordt de zuiverheid, de structuur, de stabiliteit en het proces geoptimaliseerd en heeft men meer gegevens over toxiciteit gegenereerd. De grenswaarde tijdens deze fase is afhankelijk van de activiteit van het medicijn en wordt ingedeeld in een 5-tal klassen (S0 t/m S4). Aan elk van deze klassen is een grenswaarde in de vorm van een bandbreedte verbonden. Op het moment dat men de stof zuiver in handen heeft wordt een actiegrenswaarde aangevraagd. Deze wordt opgesteld door de normcommissie gevormd door de bedrijfsarts, een toxicoloog en een arbeidshygiënist. De werknemers staan tijdens deze fase potentieel de gehele dag bloot aan de stof. Fase 3 is de fase van de clinical trial. Tijdens de laatste 2 fases wordt een haalbaarheidstoets uitgevoerd ten aanzien van de voorgestelde actiewaarde in de laboratoriumsituatie en in de productiefase.

Bij het afleiden van een actiewaarde of streefwaarde voor farmaca wordt onder andere gebruik gemaakt van de laagste therapeutische dosis (LTD); voor de actiewaarde geldt 10% LTD en voor de streefwaarde 1% LTD. Hierbij wordt gecorrigeerd voor de blootstellingsroute. Indien proefdierstudies worden gebruikt voor het afleiden van een norm, dan wordt de NOAEL (28 dagen-studie) gebruikt voor het afleiden van de actiewaarde of de streefwaarde. LD50 studies kunnen niet worden gebruikt voor het afleiden van grenswaarden omdat ze de gezondheidseffecten op de lange

termijn niet voorspellen. Indien een farmacon moet worden beoordeeld dat door het lichaam zelf wordt geproduceerd wordt als streefwaarde 1% van de lichaamseigen productie genomen.

Geert Wieling, arbo-coördinator van het Medisch Centrum Rijnmond Zuid en tevens medeproducent van DOHSBase Compare<sup>1</sup> verleende inzicht in de wijze waarop dit programma in staat is op basis van gevarenklassen zgn. Kick-off grenswaarden af te leiden. DOHSBase bevat 1200 stoffen met 2200 grenswaarden plus 3500 stoffen met EU R-zinnen. In Nederland worden echter zo'n 40.000 stoffen op de werkplek gebruikt, waaruit de noodzaak blijkt om snel meer grenswaarden af te leiden. Een veel gebruikte methode om grenswaarden af te leiden is die volgens de COSHH Essentials. Deze methode groepeerde chemische stoffen in 5 'hazard bands' op basis van R-zinnen, en koppelt daaraan een zgn. 'control band' (= adviesgrenswaarde met bandbreedte factor 10). Nadeel van deze methode is dat de meest recente R-zinnen niet zijn meegenomen en dat de zgn. 'control bands' beperkt zijn onderbouwd. Een alternatief is de methode volgens ECETOC, waarbij stoffen worden ingedeeld in 3 'Hazard categories'; low, moderate and high<sup>2</sup>. Er is een negatieve correlatie tussen de hoogte van de 'hazard categorie' en de hoogte van de laagst gepubliceerde grenswaarde, maar met name bij de hoogste 'hazard categorie' is de spreiding erg groot. ECETOC koppelt aan de 3 'hazard categories' een zgn. 'generic exposure value' (= adviesgrenswaarde). Binnen DOHSBase is onderzocht welke invloed de indeling van R-zinnen in gevarenklassen (o.a. indeling volgens TRGS 440 en COSHH) heeft op de te adviseren adviesgrenswaarde. Uit de relatie tussen gevaar-klasse en grenswaarde (TGG 8 uur) kan geconcludeerd worden dat in het geval van aerosolen de TRGS 440 een goede correlatie toont en dat COSHH slechts matig scoort. In geval van blootstelling aan dampen is de correlatie goed indien de gevarenklassen volgens TRGS 440 en ECETOC worden gebruikt. COSHH scoort wederom matig. Binnen DOHSBase is de zgn. Kick-off grenswaarde ontwikkeld. Dit is een indicatieve arbeidshygiënische grenswaarde voor een stof zonder grenswaarde. Deze Kick-off grenswaarde wordt afgeleid op basis van de R-zinnen indeling van TRGS 440, en heeft een redelijk hoge gezondheidkundige zekerheid omdat ze uitgaat van 10% van de grenswaarde voor stoffen met gelijke R-zinnen. Op basis van de gezondheidkundige R-zinnen wordt een stof ingedeeld in een gevaar-klasse (4 categorieën), waarna een kick-off grenswaarde wordt aangegeven voor gassen en dampen of stof. Vergelijking van de geadviseerde grenswaarde volgens DOHSBase, COSHH en ECETOC toont aan dat voor alle gevarenklassen geldt dat DOHSBase het meest conservatief is. Geconcludeerd mag worden dat bij het ontbreken van officiële grenswaarden de Kick-off grenswaarde een goede start is om de toxiciteit van een stof in te schatten. Het vormt echter nooit het eindpunt van een evaluatie.

Tot slot presenteerde Wil ten Berge, tot 2005 toxicologisch consultant voor DSM en heden onafhankelijk toxicologisch

adviseur binnen Santoxar, de methode voor het afleiden van adviesgrenswaarden ontwikkeld door ECETOC<sup>3</sup>. REACH vraagt om gezondheidkundige grenswaarden voor alle te registreren stoffen, echter voor lang niet alle stoffen zijn uitgebreide datasets aanwezig. Gezondheidkundige grenswaarden voor 'data rijke' stoffen hebben betrekking op enkelvoudige stoffen of simpele mengsels en zijn gebaseerd op de NOAEL (hoogst waargenomen dosis zonder nadelig effect), waarop veiligheidsfactoren worden toegepast voor inter- en intraspeciesvariatie en het soort onderliggende studie. 'Data arme stoffen' moeten volgens annex VII van REACH minimaal informatie bevatten over huid- en oogirritatie in vitro, huidsensibilisatie en bacteriële genmutatie in vitro. ECETOC adviseert om van een 'data arme' stof waarvoor een grenswaarde moet worden opgesteld bovenstaande gegevens plus molecuulstructuur en gegevens over acute toxiciteit te verzamelen. Hierna worden een 6-tal methodes toegepast voor het afleiden van adviesgrenswaarden die in het ECETOC document worden beschreven (zie verder). Hierbij dient rekening te worden gehouden met locale of systemische effecten van de stof. De resultaten van de 6 methodes worden geïntegreerd door de laagste adviesgrenswaarde te kiezen zonder gebruik te maken van de methode gebaseerd op R-zinnen, waarna deze adviesgrenswaarde wordt vergeleken met de adviesgrenswaarde van laatste methode. De reden is dat een adviesgrenswaarde afgeleid op basis van R-zinnen erg conservatief is. Hierna wordt de voorlopige adviesgrenswaarde vastgesteld.

De hierboven genoemde 6 methodes uit het ECETOC rapport worden hierna beschreven. De eerste methode voor het afleiden van een gezondheidkundige adviesgrenswaarde is die op basis van Europese gevaarsetikettering (R-zinnen). Op basis van de R-zinnen worden 5 gevaarscategorieën onderscheiden uitgesplitst naar dampen en vaste stoffen ('zeer gering', 'gering', 'matig', 'groot' en 'zeer groot gevaar'). Stoffen in de gevaarscategorie 'zeer groot gevaar' zijn de carcinogenen, mutagenen en teratogenen. Voor deze groep stoffen moet altijd uitgebreid toxicologisch onderzoek worden uitgevoerd en mag men geen adviesgrenswaarde afleiden uit minimale gegevens. Voor de groep van stoffen behorende tot de categorie van 'zeer gering', 'gering', 'matig' en 'groot gevaar' wordt een voorlopige adviesgrenswaarde vastgesteld gelijk aan de 10 percentiel van de verdeling van de huidige grenswaarden van stoffen, ingedeeld in deze gevaarscategorieën op grond van de bestaande Annex 1 gevaren etikettering. Indien de LD<sub>50</sub> en log(Kow) bekend zijn kan middels extrapolatie via de maximaal te verdragen levenslange dosis een adviesgrenswaarde worden afgeleid. Gebruik makend van een LC<sub>50</sub> bij de rat in een 4-uurs studie kan een adviesgrenswaarde worden afgeleid op basis van het 5<sup>e</sup> percentiel van de schatting op basis van grenswaarden afkomstig uit Nederland of Engeland. Indien systemische toxiciteit is uitgesloten en slijmvliesirritatie het belangrijkste gezondheidkundige effect is, kan de RD<sub>50</sub> (inhalatoire concentratie waarbij de ademfrequentie met 50% afneemt) worden gebruikt voor het afleiden van een adviesgrenswaarde. De 5<sup>e</sup> methode voor het afleiden van grenswaarden

is gebruik te maken van de TTC (threshold of toxicological concern). Deze TTC kan alleen gebruikt worden voor stoffen met een structuur gekoppeld aan die van natuurlijke voedselcontaminanten en additieven. Tot slot kunnen adviesgrenswaarden worden afgeleid op basis van structuur-overeenkomst met een stof met bekende toxiciteit. Indien de adviesgrenswaarden, afgeleid met behulp van bovenstaande 6 methodes, met de MAC-waarde worden vergeleken dan kunnen we concluderen dat de methode mbv R-zinnen onnodig conservatief is voor systemische en lokale effecten; afleiding van een adviesgrenswaarde mbv LD<sub>50</sub> en log (Kow) redelijke resultaten geeft voor systemische effecten; de adviesgrenswaarde afgeleid mbv de LC<sub>50</sub> in een 4-uurs studie verrassend goede resultaten geeft voor zowel systemische als lokale effecten. De TTC is alleen als adviesgrenswaarde bruikbaar indien deze met een factor 100 wordt verhoogd.

Na afloop van de lezingen ontstond een levendige discussie. De idee dat wanneer er in het verleden geen MAC-waarde voor een stof werd afgeleid dit zou betekenen dat er geen probleem is ten aanzien van mogelijke gezondheidsrisico's, werd weerlegd. Op de vraag of je beter van een puntschatting of van een bandbreedte kan uitgaan bij het ontwerp van een nieuwe fabriek, werd geadviseerd te kiezen voor een puntschatting omdat anders al snel gekozen zal worden voor de hoogste concentratie binnen de bandbreedte. Bij het afleiden van adviesgrenswaarden voor stoffen waarvan weinig gegevens bekend zijn, blijft het belangrijk om kritisch te blijven en meerdere toxische eindpunten te bekijken (met name lange termijn effecten). Zo is asbest bijvoorbeeld niet acuut toxisch en zou op basis van alleen gegevens over acute toxiciteit een te hoge adviesgrenswaarde toegewezen krijgen. Gebruik makend van DOHSBase zou er een probleem kunnen optreden als een R-zin, en daarmee de gevarenklasse, niet gerelateerd is aan het kritisch effect van de stof. Daarnaast geven R-zinnen geen informatie over werkingsmechanismen van stoffen, en weinig informatie over immunotoxiciteit en sensibilisatie. Moraal van het verhaal: het gebruik van R-zinnen voor het afleiden van adviesgrenswaarden is slechts een eerste stap!

## Literatuur

DOHSBase Compare, de Nederlandse standaard voor arbeidshygiënische grenswaarden en meetmethoden, Eersel, laatste versie.

ECETOC, Guidelines for setting occupational exposure limits: emphasis on data-poor substances. Technical Report No. 93, Brussels, 2004.

ECETOC, Guidelines for setting occupational exposure limits: emphasis on data-poor substances. Technical Report No. 101, Brussels, October 2006.