

Verslag

Health risk assessment bij beroepsmatige blootstelling aan mengsels en meerdere stoffen tegelijk

Verslag van de bijeenkomst van de Contactgroep Gezondheid en Chemie (CGC) en de Nederlandse Vereniging voor Toxicologie, sectie arbeidstoxicologie (NVT-AT) op 9 maart 2017

Nicole Palmen¹ en Henri Heussen²

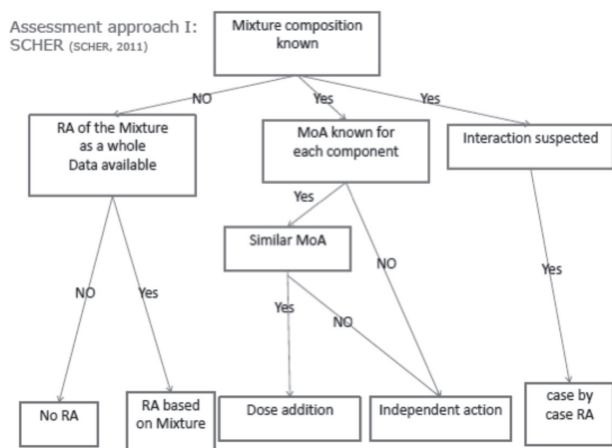
Op 9 maart 2017 werd te Den Bosch een symposium georganiseerd door de NVT, sectie arbeidstoxicologie (NVT-AT) in samenwerking met de Contactgroep Gezondheid en Chemie (CGC). Tijdens dit symposium stond de risicobeoordeling centraal van werknemers die blootstaan aan mengsels of aan meerdere verschillende stoffen. De meeste normen zijn echter afgeleid voor individuele stoffen. Theo Vermeire (RIVM) gaf een overzicht van verschillende methoden voor het beoordelen van het risico van meerdere stoffen, en Leo van der Biesen (Royal Haskoning DHV) presenteerde de 'Lead Component Identification' (LCid) methode. Na de pauze werd de toepassing van de risicobeoordeling van mengsels in de praktijk gepresenteerd door Josje Arts AkzoNobel en door Peter Boogaard (Shell en WUR). De presentaties zijn beschikbaar op de website van de CGC (www.arbeidshygiene.nl) en op de website van de NVT (www.toxicologie.nl).

¹ RIVM, afdeling Veiligheid van Stoffen en Producten

² Cosanta

Theo Vermeire gaf na een korte algemene introductie over verschillende blootstellingsroutes, en wat dit betekent voor de risicobeoordeling van meerdere stoffen met vergelijkbaar werkingsmechanisme, een overzicht van lopende activiteiten op het gebied van de mengseltoxicologie en risicobeoordeling door bv de US-EPA, WHO, EC, JRC, SCHER, etc. Deze laatste heeft een mooi theoretisch overzicht gemaakt (figuur 1) hoe de risicobeoordeling van een mengsel kan worden aangepakt (SCHER, 2011).

De eerste vraag die gesteld moet worden is of de samenstelling van het mengsel bekend is. Indien dat niet het geval is zal alleen een risicobeoordeling gemaakt kunnen worden als voldoende toxiciteits- en blootstellingsdata beschikbaar zijn van het mengsel als geheel. Als de samenstelling van het mengsel plus het werkingsmechanisme van de individuele componenten bekend is, kan een risicobeoordeling



Figuur 1: Methode voor de aanpak van de risicobeoordeling van mengsels volgens de SCHER (SCHER, 2011)

worden gemaakt. In geval van een gelijk werkingsmechanisme van individuele componenten dient de additieregels te worden toegepast; indien het werkingsmechanisme van individuele componenten verschilt of niet bekend is wordt uitgegaan van een onafhankelijke risicobeoordeling van de componenten. Indien sprake is van een mogelijke interactie tussen componenten, dan moet dit case-by-case worden beoordeeld, en kan dit betekenen dat het risico hoger (synergisme) of lager (antagonisme) zal uitvallen dan volgens de additieregels:

$$\text{Additieregels (hazard index): } \sum \left(\frac{C_i}{GW_i} \right) = \frac{C_1}{GW_1} + \frac{C_2}{GW_2} + \dots < 1$$

C: Concentratie

GW: Grenswaarde

Een vergelijkbare methodiek wordt door de US-EPA geadviseerd.

Bij de risicobeoordeling van mengsels blijft de vraag hoe je componenten kunt groeperen. En wat doe je als je van slechts een aantal van de componenten in een mengsel het werkingsmechanisme kent; ga je dan uit van dosisadditie? Is het redelijk dat, bij afwezigheid van synergie, een combinatie van stoffen met onafhankelijk werkingsmechanisme geen effect veroorzaakt als de blootstelling maar lager dan de referentiewaarde (lees GW) blijft? Volgens de SCHER (2011) treden interacties pas op bij medium of hoge concentraties ten opzicht van de LOAEL; bij lage blootstellingen treden geen interacties op, of zijn ze toxicologisch niet van belang. Tot slot; aparte aandacht in de risicobeoordeling moet worden geschonken aan mengsels die componenten bevatten zonder veilige drempelwaarde zoals genotoxische carcinogenen.

Leo van der Biesen lichtte met name de Lead Component Identificatie (LCId) methode toe, die van belang is voor de communicatie van gevaarsinformatie voor mengsels. Dit is nodig omdat zowel in de Arboret als in REACH, ook voor mengsels aangetoond moet worden dat werknemers veilig met het mengsel kunnen werken. De LCId methode gaat uit

van de aannames dat:

- Niet geclassificeerde stoffen niet bijdragen aan het gevaar in het mengsel
- De bijdrage aan het gevaar van een individuele stof in een mengsel afhangt van de grenswaarde en de potentie tot blootstelling

Voor de orale en dermale route wordt voor iedere component de LCI bepaald door het quotiënt van concentratie en grenswaarde (DNEL, NO(A)EL, classificatie ondergrens). Voor inhalatie geldt hetzelfde als de dampspanning niet van belang is, maar als deze wezenlijk van belang is dan wordt de LCI bepaald door de partiële dampspanning en de grenswaarde. De Lead component is vervolgens de component met de hoogste LCI.

In de LCId methode kan een component in een mengsel met een zeer hoge dampspanning of een zeer lage grenswaarde de lead component worden. Verder dragen zeer zorgwekkende stoffen (CM1a, 1b en 2) en stoffen met lokale of speciale effecten altijd wezenlijk bij in de keuze voor de lead component in een mengsel. Ook mogelijke interacties tussen componenten kan leiden tot de keuze voor een andere lead component.

De LCId methode is omgezet in een Excel-tool die is ontwikkeld in het kader van het ENES programma¹. Als eerste dient informatie verzameld te worden over de individuele componenten in het mengsel met betrekking tot concentratie, classificatie, fysisch-chemische informatie en referentiewaarden, waarna het mengsel wordt geïdentificeerd. Daarbij kan men kiezen of men gebruik wil maken van informatie die door de producent wordt aangeleverd (VIB) of informatie die men van de downstream users heeft verzameld. Deze informatie moet altijd wel goed worden gecontroleerd op kwaliteit. Daarna dient gecontroleerd te worden of interacties mogelijk zijn tussen de verschillende componenten. Vervolgens wordt de lead component uit het mengsel geïdentificeerd. Zeer zorgwekkende stoffen en stoffen met lokale effecten of speciale milieu-effecten worden so-wie-so al lead component. Voor de stoffen met andere effecten wordt de lead component berekend. Naast de LCId methode bestaat de methodiek waarbij de som van de fracties van de maximale concentratie en de grenswaarde wordt berekend (methode chemiekaartenboek), en de TIX/TOX methodiek uit Doshbase.

Josje Arts begon haar presentatie 'Health risk assessment' van mengsels; voorbeelden uit de verfindustrie' met een uitleg van het "Priority Substance Program" zoals dat bin-

¹ ENES houdt zich bezig met het vaststellen van goede werkwijzen voor het opstellen en toepassen van blootstellingsscenario's en op het tot stand brengen van een effectieve communicatie tussen actoren in de toeleveringsketen ter bevordering van de bescherming van de menselijke gezondheid en het milieu. Het netwerk is door ECHA opgericht in samenwerking met de sectororganisaties Cefic, Concawe, Eurometaux, Fecc, A.I.S.E en DUCC, om kennis, technieken en benaderingen voor het opbouwen en toepassen van (REACH-) blootstellingsscenario's te delen.

nen het bedrijf wordt gebruikt. Prioritering vindt niet alleen plaats op basis van criteria gebaseerd op gezondheids- en milieueffecten, maar ook de “public concern” wordt meegenomen. Zo’n 250 stoffen zijn momenteel gescreend en worden uitgefaseerd indien mogelijk. Voor stoffen die niet worden uitgefaseerd wordt een risk assessment gedaan en gelden restricties in gebruik. Zowel voor stoffen als voor mengsels wordt daarnaast in NL de OHRM (Occupational Hygiene Risk Management) tool gebruikt. Hazard assessment is gebaseerd op de OEL (aangezien deze geacht wordt te beschermen tegen alle effecten); op basis van de OEL volgt een indeling in hazard class. Als er een DNEL is dan wordt deze kritisch bekeken. Voor mengsels wordt met de Critical Component Assessment (CCA) methode bekeken welke stof in het mengsel het meest kritisch is. Dit hangt af van de dampspanning (alleen voor vluchtige componenten), fractie in het mengsel en de OEL. Op basis van de CCA wordt de Hazard Class voor een mengsel bepaald. De Hazard Class samen met de Potential Degree of Exposure geeft in een eenvoudig stoplichtmodel aan of er sprake is van hoog, gemiddeld of een laag risico. De risico-categorieën bepalen welke situaties het eerst moeten worden aangepakt en zijn gekoppeld aan beheersmaatregelen. Indien nodig worden metingen gedaan. Vervolgens werd ingegaan op de binnen de verfindustrie gehanteerde INVECO (voorheen SIRE) code. Op basis van H-zinnen kan een klasse voor de gezondheid, ontvlambaarheid, reactiviteit en een PBM advies worden afgeleid. Helaas is deze code niet ‘activity based’, dus de blootstelling wordt niet meegenomen, en is de code alleen gebaseerd op wat er aan testen gedaan is; er wordt geen rekening gehouden met wat er nog niet is getest. Tenslotte werden we meegenomen in wat nieuwere REACH terminologie: SWED (Sector-specific Worker Exposure Description) en SUMI (Safe Use of Mixtures Information). Beide zijn ontwikkeld in het ECHA ENES netwerk. SWEDs zijn relevant voor registranten en de gebruikte IT-systemen in de keten. Met behulp van de SWEDs worden “safe uses” uitgerekend en kunnen vervolgens SUMIs worden opgesteld, in feite vrij algemene Werkplek Instructiekaarten die op vrijwillige basis door een formuleerder kunnen worden meegeleverd. Het eSDS blijft verplicht! Een aantal EU brancheorganisaties lopen hierin voorop waaronder de CEPE die 17 SWEDs met 17 SUMIs beschikbaar hebben gesteld. Kritiek is er omdat er bij de afleiding van “safe uses” voorgesteld is om naar systemische DNELs te kijken, terwijl de laagste waarde zou moeten worden gekozen. Ook in de nieuwe versie van de Chemiekaarten zouden door ruimtegebrek alleen de systemische DNELs worden gegeven. Zeker voor stoffen die na inhalatie een lokaal effect kunnen veroorzaken is dat een ernstig gemis.

Als laatste spreker legde Peter Boogaard in zijn presentatie “Gezondheidsrisicoschatting van UVCB’s” allereerst uit wat het zijn: substances of Unknown (bv. metaalsmelten) or Variable composition (bv. oplosmiddelen, petroleumproducten), Complex reaction products (bv. reactiemassa’s) or Biological materials (bv. natuurlijke oliën). De UVCB’s maken op volumebasis een derde uit van het totaal aantal

stoffen in de EU. Het aantal petroleumproducten wordt geschat op ongeveer 2000 l / EU inwoner, smeeroliën kunnen wel tientallen miljoenen verschillende stoffen bevatten. Prioriteren dus! De spreker legde uit dat de ongeveer 300 petroleumstromingen op basis van de ECHA Guidance kon worden teruggebracht tot zo’n 20 categorieën. Maar de petroleumindustrie wilde verder gaan en ontwikkelde de zogenaamde Cat App. Deze benadering is gebaseerd op de biologische respons op een UVCB in combinatie met gedetailleerde chemische data, ‘historische’ fysisch-chemische data, en de raffinage-geschiedenis. Vervolgens werden we meegenomen in de Tox van de 21e eeuw: een combi van “Adversed Outcome Pathways, moderne technieken zoals bv. induced pluripotent human cell systems, ultramoderne analytische chemie, slimme statistiek/IT om de enorme brij aan data te kunnen analyseren. Kort door de bocht is de droom om dierproeven geheel overbodig te maken: vanuit PBPK modellen en in vitro systemen een valide risicoschatting voor de mens te kunnen opstellen. De sleutel tot dit alles is het voorspellen van de receptor concentratie. Onder de aanname dat de effectieve in vitro concentratie correleert met de interne concentratie op de receptor-site waarvoor humane biomarkers nodig zijn. De CatApp output is een ToxPI (Toxicological Priority Index) en inmiddels worden petroleumstromen al voorzichtig op basis van in vitro data geclusterd en geprioriteerd. De uitdaging in het algemeen is dat de Tox van de 21e eeuw geaccepteerd gaat worden door de autoriteiten.

Literatuur:

- SCHER (2011). Toxicity and Assessment of Chemical Mixture. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_155.pdf
- VCI, Cefic (2016). REACH Practical Guide on Safe Use Information for Mixtures under REACH; The Lead Component Identification (LCID) Methodology <https://www.vci.de/vci/downloads-vci/publikation/2016-03-14-vci-cefic-practical-guide-safe-use-information-for-mixtures-under-reach-lcid-methodology.pdf>
- Wieling G, Scheffers T (2006). Rangordenen van chemische stoffen met Doshbase. NVvA Nieuwsbrief, april 2006. http://www.tsac.nl/publicaties/NVVA_Nieuwsbrief_2006-01_DOHSBase_Vergelijk_met_opmaak.pdf