

Verslag

Controversen bij het afleiden van grenswaarden

Verslag van de bijeenkomst van de Contactgroep Gezondheid en Chemie (CGC) en de sectie Arbeidstoxicologie van de NVT (NVT-AT) op 8 maart 2018

Teake Pal¹ en Jeroen Terwoert²

Gezondheidskundige grenswaarden van gevaarlijke stoffen worden gebruikt om de mate van aanvaardbaarheid van blootstelling te beoordelen. Om de blootstelling op de werkplek te reguleren leiden commissies van deskundigen grenswaarden af. Diverse landen hebben hun eigen expertcommissies waarin zoals in Nederland doorgaans experts op het gebied van de blootstelling, toxicologie en epidemiologie zitting hebben. Ook zijn er internationale commissies van deskundigen, bijvoorbeeld in Europees verband (bijv. SCOEL, RAC, EFSA) of wereldwijd (bijv. in WHO verband). De beoordelingen van de verschillende commissies zijn niet altijd identiek, de voorgestelde grenswaarden wijken soms iets af van elkaar, maar blijven binnen dezelfde orde van grootte. Dat is inherent aan het 'expert judgement' dat nodig is omdat er vrijwel altijd hiaten zijn in de gegevens van de relatie tussen de blootstelling en respons. Maar soms gebeurt het dat een stof op cruciale punten heel anders wordt beoordeeld. Dat kan dan leiden tot verschillen in de beoordeling van het gevaar en/of het risico. En dat is aanleiding voor substantiële verschillen in de voorgestelde gezondheidskundige grenswaarde. Hoe komt het dat verschillende commissies van deskundigen tot een afwijkende beoordeling kunnen komen?

Aan de hand van een 3-tal actuele cases werd dit onderwerp op deze bijeenkomst nader toegelicht.

Centraal staat dus de controverse tussen de wetenschappers.

Programma

- Jolanda Rijnkels. Introductie op het onderwerp
- Gerard Swaen. Benzeen
- Hans Kromhout. Glyfosaat
- Wouter ter Burg N-Methylpyrrolidon
- Algemene discussie

Benzeen: Hoe is de werking? Is er een effectdrempel of niet? Wat zijn de consequenties voor de grenswaarde?

Gerard Swaen Epidemioloog Universiteit Maastricht

Benzeen is in het verleden veel gebruikt als oplos- en extractiemiddel. Nu eigenlijk alleen nog als bouwstof in gesloten processen. Door de vroegtijdige onderkenning van de gezondheidsrisico's is er veel toxicologische en epidemiologische kennis.

In de presentatie wordt de afleiding van drie grenswaarden met elkaar vergeleken. Die van de AGS (Duitsland),

Gezondheidsraad (zie GBBS Nederland) en ECHA (Europa). De AGS kiest voor leukemie als het sleuteleffect en voert een meta-analyse uit op verrichtte epidemiologische studies. Dit leidt tot de berekening van een ED10 (effectieve dosis met 10% extra tumoren) van 47 mg/m³. De grenswaarde komt dan na lineaire extrapolatie te liggen bij 0.6 ppm. Dit is het niveau waarbij 0.4% extra sterfte gedurende het leven optreedt (4x10⁻³) bij 40 jr blootstelling aan deze waarde.

De Gezondheidsraad (zie GBBS) komt tot het oordeel dat benzeen niet genotoxisch is en dat de mechanismen die aan de kankerverwekkende werking ten grondslag liggen waarschijnlijk een drempelwaarde hebben. Lineaire extrapolatie is hiermee niet aan de orde. Als sleuteleffect kiest men voor de hematologische remming, zichtbaar in een daling van het aantal bloedcellen. In latere cohort studies zag men alleen leukemie wanneer er ook sprake was van anemie. Er wordt geen meta-analyse verricht, maar men kiest voor de "weight of evidence" benadering. Er vindt uitgebreide discussie plaats over de keuze van de humane studies voor de afleiding, waarbij men tot een combinatie van positieve studies uit China en negatieve studies uit de VS en EU bij lagere expositie niveaus moest zien te komen. De benadering wordt uiteindelijk pragmatisch. Vanuit een effect-level (LOAEL) van 0.6 ppm leidt men een grenswaarde van 0.2 ppm af.

De ECHA volgt de ATSDR (VS) in de keuze van het sleuteleffect: verlaagde bloedceltellingen. Men acht de studie van Lan (2004) het meest geschikt en leidt via de BMD benadering (BMCL 0.25sd) een grenswaarde van 0.1 ppm af. Alle drie benaderingen mogen dan tot drie verschillende grenswaarden leiden, zij liggen alle beneden de 1 ppm. Bij het verklaren van de verschillen spelen meerdere factoren een rol zoals de uitkomst van de discussie wel of niet genotoxisch, de keuze van de sleutelstudie en extrapolatiefactoren. Omdat er veel epidemiologie beschikbaar is kiezen alle drie expertgroepen voor een afleiding uit de epidemiologische data. Het expert judgement is doorslaggevend in de breed samengestelde expertgroepen.

Het systeem van de huidige grenswaarden werkt goed volgens Swaen. Na implementatie zijn geen gezondheidseffecten meer waargenomen mits onderzocht.

¹ bedrijfsarts

² Inspectiebreed Kenniscentrum, Inspectie SZW

Glyfosaat(Round UP): Kankerverwekkend? Verschil tussen IARC en andere expertgroepen. Wat betekent dit voor het gezondheidsrisico van gebruikers.

Hans Kromhout hoogleraar beoordeling blootstelling milieu-en arbeid Universiteit Utrecht

De discussie over de voortzetting van het gebruik van Glyfosaat heeft in de media en politiek (Europees Parlement) vorig jaar de nodige aandacht gekregen. De heftige discussie in Duitsland tussen politiek en wetenschap werd in een interview met Sandra Philipsen in de rubriek Schuim en As van het programma Buitenhof nader toegelicht. Jolanda Rijnkels liet dit interview zien in haar inleiding op het onderwerp.

Glyfosaat is sinds 1977 in gebruik ter vervanging van Paraquat (Gramoxone), vooral vanwege de relatie van Paraquat met de ziekte van Parkinson. Glyfosaat is een niet selectief, systemisch werkend herbicide met daarnaast groeiregulerende eigenschappen. Het kan ook als droogmiddel gebruikt worden. Het wordt zowel binnen als buiten de landbouw toegepast. Er zijn weinig blootstellingsgegevens omdat men het middel veilig achtte.

Bij de beoordeling van het IARC op kankerverwekkende eigenschappen moet men zich realiseren dat het hierbij gaat om een "hazard classificatie" en niet om een "risk assessment". Voor de hazard classificatie zijn epidemiologische studies van groot belang.

Daar ligt met betrekking tot glyfosaat een probleem. Er zijn in feite geen goede epidemiologische studies; goede blootstellingskarakterisering ontbreekt, het betreft meestal kleine groepen, en er is sprake van meervoudige blootstelling waarvoor onvoldoende gecorrigeerd is.

Bij een grotere prospectieve cohortstudie onder pesticide applicators en hun partners zag men geen verhoogd kankerrisico. In aantal patiënt- controle studies vond men echter een associatie met NHL (Non-Hodgkin Lymfoom). Dit verband bleef ook na correctie voor het gebruik van andere middelen aanwezig. Hierop concludeerde het IARC dat er beperkt bewijs aanwezig is voor carcinogeniteit van glyfosaat in de mens.

Het dierexperimenteel onderzoek toont aanvullend bewijs (nierkanker, haemangiosaroom, pancreas-leverschieldklieradenoom) om tot het oordeel te komen dat er dierexperimenteel voldoende bewijs is voor de kankerverwekkende eigenschappen. De gegevens samen leiden tot de classificatie in 2A (waarschijnlijk kankerverwekkend).

De EFSA/ECHA kijkt hier anders tegen aan. Men hecht alleen waarde aan cohort studies en niet aan patient-controle onderzoek. Men nam dierexperimenteel onderzoek mee dat niet in de officiële wetenschappelijke literatuur is gepubliceerd. Anderzijds werden de dierexperimentele positieve studies van de IARC beoordeling niet meegenomen omdat men oordeelde dat deze binnen de range van de historische controles vielen. Verder zien EFSA/ECHA geen genotoxiciteit waar het IARC dat wel ziet.

Verschillen in methodiek en belangen lijken de verschillen tussen de uitkomst van de evaluatie door EFSA/ECHA en het IARC echter groter te maken dan ze zijn. Ze worden door voor-en tegenstanders van het gebruik flink opgeblazen.

Er is gelukkig beter epidemiologisch bewijs in aantocht met betere gegevens over de blootstelling.

Kromhout staat in deze discussie nog onverkort achter de IARC evaluatie.

N-Methylpyrrolidon; DNEL vs. OEL, RAC-ECHA en SCOEL; Wouter ter Burg, RIVM

N-methylpyrrolidon (NMP) is een aprotisch oplosmiddel dat onder meer wordt gebruikt in de productie van kunststoffen, en watergedragen verven en inktten. In de jaren '90 werd NMP nog gepromoot als alternatief verfabijtmiddel, ter vervanging van methyleenchloride. Tegenwoordig is NMP een 'Substance of Very High Concern', nadat is gebleken dat het schadelijk is voor het ongeboren kind (cat. 1B). Nederland heeft een (REACH-) restrictie in voorbereiding, die inhoudt dat NMP uitsluitend nog geproduceerd en toegepast mag worden als de daggemiddelde blootstelling van werknemers lager is dan 5 mg/m^3 , en de 15-minuuts 'piek' blootstelling lager dan 10 mg/m^3 – de door Nederland als dossier submitter voorgestelde DNELs. Bovendien moet blootstelling van de huid worden voorkomen, omdat NMP relatief snel door de huid wordt opgenomen. RAC besloot op basis van het restrictievoorstel dat de inhalatie DNEL een factor 2 hoger moest zijn, nl. 10 mg/m^3 vanwege een lagere interspecies factor, daarnaast stelde het RAC voor om een dermale DNEL te hanteren waarbij beide DNELs in het CSR moeten worden opgenomen met bijbehorende maatregelen. De SCOEL heeft in 2007 al een Indicative Occupational Exposure Limit (iOEL) vastgesteld, op een aanzienlijk hoger niveau: 40 mg/m^3 . Omdat dit geen Binding OEL was, varieerden de OELs in de lidstaten van 20 tot 200 (!) mg/m^3 . Nederland als indiener van het NMP-restrictiedossier en RAC als adviserend orgaan van ECHA was van mening dat de iOEL van 40 mg/m^3 niet beschermend genoeg was. Waar lagen de verschillen? In het REACH (restrictie)dossier zijn meer studies meegenomen dan in het SCOEL-dossier, maar daar bleek het verschil niet in te zitten. Het RAC heeft alle toxicologische eindpunten meegenomen. Kritische effecten bleken ontwikkelingsstoornissen en afname in geboortegewicht bij ratten, en chemosensorische irritatie-effecten (geurhinder) bij proefpersonen, na kortdurende hoge blootstelling. SCOEL gebruikte destijds een Assessment Factor van 5, op een NOAEC voor ontwikkelingseffecten van 206 mg/m^3 . RAC ging in 2014 uit van een lagere (gecorrigeerde) NOAEC van 124 mg/m^3 , en gebruikte een AF van 12,5, om te corrigeren voor interspecies-verschillen in kinetiek en individuele (mens-mens) verschillen.

De Europese Commissie trachtte vervolgens om RAC en de SCOEL tot een gezamenlijke opinie te brengen, door ze bij elkaar in een hok te zetten. Ook na meerdere ver-

gaderingen kon men echter niet tot overeenstemming komen. In een herziene SCOEL aanbeveling blijkt de focus nu te liggen op de chemosensorische irritatie; RAC blijft erbij dat de ontwikkelingseffecten het uitgangspunt moeten zijn voor de grenswaarde, echter zag nog ruimte in verfijning door een overall NOAEC te kiezen die leidde tot een inhalatie DNEL van 14,4 mg/m³. RAC en SCOEL waren het er wel over eens dat het geen zin had om nog dieper in te gaan op de verschillen in de methodologieën, die met name zouden liggen in de wijze van 'omgaan met onzekerheden'. Hiermee werd het probleem weer terug gelegd bij de Commissie. De Commissie heeft uiteindelijk 'gewoon' de knoop doorgesneden. Je zou kunnen zeggen dat men heeft gekozen voor 'voorzorg', door de lagere DNEL van 14,4 mg/m³ te kiezen, in plaats van de iOEL.

Vanuit de zaal wordt gesteld dat ook een aparte DNEL gekozen had kunnen worden voor de chemosensorische effecten. Het uitgangspunt van RAC is echter dat één 'overall' DNEL moest worden vastgesteld (i.c., de laagste).

Vragen & Discussie

Het bestaan van de SCOEL staat ter discussie; RAC zou de taken overnemen. Hoe erg is dat?

Punt is, dat RAC (in ieder geval nu nog) alleen de stoffen behandelt die onder REACH vallen. Stoffen zonder eigenaar, zoals dieselmotoremissie, houtstof, silica en lasrook, zijn wat betreft ziektelast belangrijker. Verder ontbreekt bij RAC tot nu toe gedegen epidemiologische expertise. De meningen omtrent het voortbestaan van SCOEL zijn nog verdeeld. Opgemerkt wordt, dat al wel veel wordt samengewerkt tussen RAC en SCOEL.

Gesteld wordt, dat arbeidshygiënisten behoefte hebben aan duidelijkheid, dus één grenswaarde, liefst internationaal gedragen. Multinationale ondernemingen staan nu soms voor een lastige keuze: het nationale beleid volgen, dus niet overal dezelfde grenswaarde hanteren, of bijvoorbeeld de laagste grenswaarde overal toepassen.

De Nederlandse Gezondheidsraad maakt in de afleiding van grenswaarden bewust de keuze om alleen openbaar beschikbare literatuur te gebruiken, om transparant te kunnen zijn. Dit heeft dus soms als consequentie dat data die alleen bij bedrijven beschikbaar zijn, niet meegewogen kunnen worden. RAC weegt deze data wel mee. De Gezondheidsraad probeert de industrie er in zo'n geval wel toe aan te zetten om de data alsnog publiek beschikbaar te maken, zodat deze meegenomen kunnen worden. Er wordt verbazing uitgesproken over het verschijnsel dat soms druk wordt uitgeoefend op de deskundigencommissies. Gevraagd wordt, of deze discussie over controverses bij het stellen van grenswaarden ook in het buitenland speelt. Waarschijnlijk speelt het in veel landen minder. In Nederland verschijnt altijd eerst een openbaar conceptrapport, waarna een commentaarronde volgt. In de meeste andere landen wordt dit niet gedaan. SCOEL en ECHA (RAC) doen dit overigens wel.

Vervolgens wordt de vraag opgeworpen of een factor 2-5 verschil in de grenswaarde uiteindelijk wel zo erg is, in het licht van risicobeheersing in bedrijven. De mate van variatie in de blootstelling is in de praktijk vele malen groter. Gesteld wordt, dat men met 'ranges' zou kunnen werken in plaats van met een exacte waarde als grenswaarde. Andere deelnemers zijn daar echter niet voor, en zouden toch willen proberen om zo exact mogelijk te zijn. Sommigen veronderstellen ook dat de industrie in dat geval veelal de 'bovengrens' zou kiezen en de overheid de 'ondergrens', zodat alsnog veel discussie zou ontstaan.

Wat wel als een probleem wordt ervaren, is de traagheid waarmee grenswaarden worden ontwikkeld. Er zou één internationale commissie moeten zijn, zodat de krachten nog meer gebundeld worden, en nog meer geharmoniseerd. Overigens kan de industrie ook pro-actief zelf stoffen beoordelen, maar in feite gebeurt dit nu al in het kader van de REACH dossiers.