

Verlag

Groepsaankpak van stoffen Voor de hazard- en risicobeoordeling op de werkplek

Verlag van het symposium georganiseerd door de Sectie Arbeidstoxicologie van de Nederlandse Vereniging voor Toxicologie en de Contactgroep Gezondheid en Chemie, 10 maart 2022.

Kelly Caris en Henri Heussen¹

Vanwege de recente versoepelingen van het Coronabeleid heeft het symposium voor het eerst in hybride vorm plaatsgevonden. Hierbij waren zowel een deel van de sprekers als deelnemers online aanwezig en een ander deel fysiek in het Aristo Meeting Center te Eindhoven. Dit werd in goede banen geleid door Jolanda Rijnkels als dagvoorzitter en Fenneke Linker die voor de technische ondersteuning heeft gezorgd.

Om de blootstelling aan schadelijke stoffen op de werkplek te reguleren kan worden gekozen voor een groepsaankpak. Voorbeelden hiervan zijn te vinden bij de restricties van CMR-stoffen (carcinogene, mutagene en reproductietoxische stoffen) in REACH en CLP, en bij wettelijk vastgestelde grenswaarden voor bijvoorbeeld PAK's en cadmiumverbindingen. Het definiëren van groepen stoffen blijkt echter een uitdaging en zo'n groepsaankpak wordt in de praktijk nog maar weinig toegepast. In dit symposium voor arboprofessionals (toxicologen, arbeidshygiënist, bedrijfsartsen) zijn de laatste ontwikkelingen op het gebied van groepsaankpak aan bod gekomen. De verschillende sprekers hebben aandacht besteed aan wat onder groepsaankpak wordt verstaan, wat de barrières zijn om het in de praktijk toe te passen, wat de wetenschappelijke en wettelijke mogelijkheden zijn voor het groeperen van stoffen en hebben voorbeelden uit de praktijk gegeven.

Jolanda Rijnkels

In de eerste presentatie schetste Jolanda Rijnkels waarom het hanteren van een groepsaankpak een voordeel kan zijn ten opzichte van een individuele aankpak. Het biedt voordelen op regulatorisch vlak doordat hiermee sneller kan worden vastgesteld voor welke stoffen regelgeving nodig zijn. Het zorgt voor consistentie en samenhang in de uitvoering van regelgeving en snellere identificatie van stoffen waarvoor regelgeving nodig is. Daarnaast draagt het bij aan vervangingsmogelijkheden van bijvoorbeeld zeer zorgwekkende stoffen en vergt het minder experimentele testen omdat het niet nodig is elke doelstof te testen. Ook op wetenschappelijk gebied zorgt een groepsaankpak voor minder experimentele testen en helpt het bij het voorspellen van toxicologische eigenschappen van stoffen. Voor bedrijven zorgt een groepsaankpak voor minder administratieve lasten en minder kosten om het gevaarlijke stoffenbeleid actueel te houden.

Groepsaankpak kan worden overwogen als het verwante stoffen betreft. Bijvoorbeeld stoffen met vergelijkbare fysisch-chemische eigenschappen (bijv. lood- en anorganische loodverbindingen) of stoffen met chemische structuurovereenkomsten die een vergelijkbaar toxiciteitsprofiel hebben (bijv. benzo(a)pyreen en polycyclische aromatische koolwaterstoffen). Daarnaast kan groepsaankpak overwogen worden als geldt dat voor een deel van de afzonderlijke stoffen geen toxiciteitsprofiel beschikbaar is (bijv. diisocyanaten, isomeren of tarwe en andere aan tarwe verwante graansoorten). Maar er zijn ook situaties waarbij groepsaankpak niet gebruikt kan worden. Dat geldt voor mengsels (bijv. verf, detergentia), complexe stoffen (Unknown or Variable composition, Complex reaction products, Biological materials (UVCB-stoffen)) en emissies (bijv. lasrook, dieselmotoremissie of emissie van ijzer- en staalgieten).

Er komt heel wat kijken bij een groepsaankpak. Zo moet heel precies gedefinieerd worden waar de groepering op gebaseerd is. Bijvoorbeeld op vergelijkbaar toxiciteitsprofiel, fysieke eigenschappen, blootstellingsroutes, degradatie producten en/of metabolieten, risicoprofiel en/of actiemechanisme. Meer specifiek kan het gebruik (toepassingsgebied) van de stoffen of restrictievoorzwaarden reden zijn voor de groepering. Daarnaast is het van belang te identificeren welke stoffen tot de groep behoren. Dit om te voorkomen dat de groep te groot wordt en "vervuild" raakt met stoffen die qua structuur en toxiciteitsprofiel te veel van elkaar afwijken. Ook moet uitgelegd worden waarom bepaalde stoffen gegroepeerd kunnen worden. Bijvoorbeeld door het aantonen van structuurverwantschap en/of beoordeling van toxische eigenschappen te baseren op gegevens van verschillende individuele stoffen in de groep. Voor groepsaankpak is een goede, transparante, consistente en coherente documentatie nodig over waarom en hoe stoffen gegroepeerd worden. Hiervoor zijn (ECHA) standaarden beschikbaar.

Dinant Kroese - TNO

In de daaropvolgende presentatie van Dinant Kroese, werkzaam bij TNO, wordt ingegaan op hoe groepsaankpak gebruikt kan worden in de risicobeoordeling van chemische stoffen. Hierbij is het basisconcept dat een gelijkende

¹ Bestuursleden sectie Arbeidstoxicologie van de Nederlandse Vereniging voor Toxicologie

chemische structuur en toxicofoor² eenzelfde toxicologisch profiel kan voorspellen (met mogelijk verschil in potentie). Als voorbeelden haalt hij aan Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK) (chemische categorieën in US.EPA TSCA), Diisocyanaten (chemische categorieën in OECD guidance) en Dioxines (definities groepering in ECHA guidance). Een groep stoffen kan als geheel beoordeeld worden door een modelstof te kiezen en 'relatieve potentie (TEF)' waarden bij elkaar op te tellen. Individuen in een groep kunnen beoordeeld worden met behulp van read-across vanuit 'geschikte' bron stof(fen) binnen de groep. Wanneer voor een chemische stof het toxiciteitsprofiel onbekend is wordt gezocht naar stoffen met een vergelijkbare structuur maar mét een bekend toxiciteitsprofiel. Dit is/zijn dan de 'bron stof(fen)'. Hiervan kan vervolgens onderzocht worden of er een read-across mogelijkheid is. Dit is een alternatieve manier voor het vaststellen van het toxiciteitsprofiel van een stof waarbij stof-specifieke dierstudies vermeden kunnen worden.

Om te kijken of read-across mogelijk is zal men eerst de groep bij de stof moeten zoeken waar je de informatie voor wilt hebben. Hiervoor worden een aantal stappen doorlopen. Het begint met het definiëren van het probleem. Welke informatie mis je? Met andere woorden welke 'datagap' wil je vullen? Vervolgens dient de stof zelf bekeken te worden. Hierbij worden de eigenschappen van de zuivere stof gedefinieerd en wordt gekeken naar de rol van metabolieten. Daarna wordt gekeken wat voor stoffen op basis van structuur geschikte vergelijkende stoffen zouden zijn. Dan wordt beschikbare informatie van deze stoffen opgezocht en dit wordt vervolgens geëvalueerd. Dit moet kunnen aantonen dat er gelijkheid is in toxicodynamiek en -kinetiek. Belangrijk is ook de onzekerheid te beoordelen van het gebruik van de informatie van andere stoffen. Hierbij wordt datakwaliteit, relevantie en wetenschappelijke aannemelijkheid meegewogen. Dit alles is nodig om tot een opvulling van de 'datagap' te komen.

Aan de hand van twee voorbeelden schetst Dinant hoe New Approach Methods (NAM) gebruikt kunnen worden in groepen stoffen, het groeperen van stoffen en read-across. Voorbeelden van NAM zijn *in vitro* batterij modellen voor ontwikkeling en reproductietoxiciteit of chronische toxiciteit, *in vitro* en *in silico* modellen voor metabolisme en toxicokinetiek en modellen voor statistische data integratie. Groepering en read-across kan zo uitgevoerd worden op basis van vergelijkbare biologische response *in vitro*.

Uit de voorbeelden komt duidelijk naar voren dat structuur-gelijkheid alleen niet voldoende is om de geschikte bronstof voor read-across te vinden. De voorbeelden illustreren daarnaast dat het gebruik van NAM een toxicologische subgroup in een chemische groep kan identificeren. Ook kun-

nen ze structuur-gelijken in de groep identificeren zonder het groep-geassocieerde toxiciteitsprofiel. Hiermee kunnen QSAR-predicties overruled worden wat ook interessant kan zijn bij substitutie van stoffen. Daarnaast kunnen de juiste bronstoffen voor een read-across geïdentificeerd worden binnen de groep. Bovendien zijn NAM waarschijnlijk ook bruikbaar voor zogenaamde *ab initio* beoordelingen. Met andere woorden kunnen NAM helpen te bezinnen alvorens met het gebruik van een stof te beginnen.

Remko Houba - NKAL

In de derde presentatie geeft Remko Houba van het Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen (NKAL) toelichting op het Gezondheidsraad Advies inzake een gezondheidskundige advieswaarde voor de beroepsmatige blootstelling aan di- en triisocyanaten.³ Remko maakte onderdeel uit van de Commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen (GBBS) waarin dit advies tot stand is gekomen.

Diisocyanaten kennen een divers spectrum aan toepassingen (o.a. PUR-schuim, coatings, lijmen) en toepassingsgebieden (o.a. bouw, productie van plastics, ijzergieterijen). Veel gebruikte diisocyanaten zijn TDI, MDI, HDI, NDI en IPDI. Kenmerken van de individuele diisocyanaten, zoals bijvoorbeeld de vluchtigheid, kunnen van elkaar verschillen. Diisocyanaten worden vaak gebruikt in een polymerisatie reactie met een polyol (HO-R-OH) en kunnen voorkomen als monomeren, prepolymeren en oligomeren.

Gezondheidseffecten van diisocyanaten zijn vooral effecten op de luchtwegen zijnde: irritatie, longfunctiedalingen, allergisch en/of irritatief astma (beroepsastma) en extrinsieke allergische alveolitis (EAA). Daarnaast kan het allergisch en/of irritatief contact-dermatitis/eczem veroorzaken. Bovendien worden de diisocyanaten TDI en MDI verdacht van het veroorzaken van kanker (niet genotoxisch). Momenteel is er nog geen wettelijke grenswaarde voor isocyanaten in Nederland. Maar omdat dit vanwege de allergene effecten hoog risicostoffen zijn gaat die er wel komen. In het buitenland zijn er voor individuele isocyanaten wel diverse grenswaarden beschikbaar.

Voor het vaststellen van een grenswaarde is het kritische effect van de stof bepalend. Dat kan een effect zijn die bij de laagste concentratie optreedt en/of een effect dat als eerste in de tijd optreedt. Voor diisocyanaten geldt dat sensibilisatie het kritische effect is. Dit treedt eerder op in de tijd dan dat astma ontstaat. De reactieve groepen die aanwezig zijn in alle isocyanaten spelen hierin een rol (-N=C=O). Beroepsastma door isocyanaten is een bekend fenomeen.

De Gezondheidsraad heeft ervoor gekozen niet voor elke soort isocyanaat een grenswaarde af te leiden maar voor

² substructuur (kenmerk of groep binnen een molecuul) die vermoedelijk de toxiciteit veroorzaakt

³ Health Council of the Netherlands. Di- and triisocyanates. Health-based recommendation on occupational exposure limits. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2018; publication no. 2018/20. Te downloaden van www.gezondheidsraad.nl

de reactieve NCO-groep op basis van alle beschikbare literatuur over isocyanaten. Hiervoor is het nodig geweest concentraties vermeld in de literatuur om te rekenen van mg/m^3 naar NCO/m^3 .⁴ Normaliter zou dan gekeken worden naar de blootstelling-response-relatie tussen blootstelling aan isocyanaten (in $\mu\text{g NCO}/\text{m}^3$) en sensibilisatie. Echter sensibilisatie voor isocyanaten is niet goed te meten. Bij veel werknemers met beroepsastma voor isocyanaten zijn geen specifieke antilichamen gemeten. Er is wel sprake van een hoge specificiteit maar een lage sensitiviteit. Daarom is in plaats daarvan als gezondheidseindpunt voor de blootstelling-response-relatie gekeken naar Bronchiale HyperReactiviteit (BHR). Met andere woorden er is gekeken naar de blootstelling-respons-relatie tussen blootstelling aan isocyanaten (in $\mu\text{g NCO}/\text{m}^3$) en BHR. Voor het meten van BHR worden personen blootgesteld aan een specifieke prikkel met een concentratie waar normaal iemand niet op reageert. Maar indien er sprake is van astma treden er al effecten op in de luchtwegen bij hele lage concentraties. Wanneer de longfunctie bij deze bepaling 20% of meer daalt is er sprake van bronchiale hyperreactiviteit.

Voor het bepalen van een grenswaarde voor een allergen wordt gewerkt met risicogetallen. Eerder is door de Minister van Sociale Zaken vastgesteld dat men daarbij uit dient te gaan van de vaststelling van een streefrisiconiveau van 1 procent extra kans op sensibilisatie ten opzichte van de algemene bevolking.

Voor het afleiden van een grenswaarde voor isocyanaten zijn er twee goede studies⁵ beschikbaar met zowel blootstellingsinformatie als metingen van BHR. Hieruit is het uiteindelijke advies van de Gezondheidsraad dat er voor di- en triisocyanaten $0,1 \mu\text{g NCO}/\text{m}^3$ als 8-uurs tijdgewogen gemiddelde gehanteerd dient te worden. Daarnaast is er geen 15 minuten tijdgewogen gemiddelde grenswaarde bepaald omdat hiervoor geen kwantitatieve gegevens beschikbaar zijn. Wel is er een huidnotatie (H-aanduiding) toegekend want huidblootstelling kan ook bijdragen aan het ontwikkelen aan allergische klachten.

Op Europees vlak heeft ECHA een 'Scientific report for evaluation of limit values for diisocyanates at the workplace'⁶ opgesteld. Hierin wordt aangegeven dat ECHA van mening is dat het passend is een blootstellings-repons-relatie af te leiden op basis van de concentratie van de NCO-groep en deze toe te passen op alle diisocyanaten. ECHA beveelt het

RAC aan om een OEL verder te ontwikkelen op basis van drie geïdentificeerde sleuteldocumenten waaronder het Nederlandse Gezondheidsraadadvies.

De nieuwe grenswaarde vormt wel een uitdaging. Momenteel wordt door de Sociaal Economische Raad (SER) onderzocht in hoeverre de door de Gezondheidsraad geadviseerde waarde haalbaar is in de praktijk wat wordt vertaald in een advies aan de minister van SZW. Hierbij wordt ook rekening gehouden met de NEN-EN-689 (met 95% zekerheid onder de grenswaarde blijven). Bovendien heeft het ook consequenties voor meetmethoden, bijvoorbeeld in relatie tot de detectiegrens.

Emiel Rorije - RIVM

In de afsluitende presentatie neemt Emiel Rorije, werkzaam bij het RIVM als Toxicological Risk Assessor, ons mee in een regulatoire toepassing van Read Across en QSARs. In een REACH Substance Evaluation kunnen lidstaten het initiatief nemen om een specifieke stof nader onder de loep te nemen waarbij de registrant indien nodig aanvullende informatie moet aanleveren om een "veilig gebruik" te kunnen claimen. Elk jaar worden een paar stoffen geselecteerd. Voor sommige stoffen kan al snel een veilig gebruik worden vastgesteld, voor andere stoffen duurt dit soms jaren. De NL-autoriteiten (lees bureau REACH van het RIVM) heeft onder andere Sepisol Fast Blue 85219 (inkt) gekozen als een kandidaat stof voor "Substance evaluation". De vraag is: welke stoffen kunnen vrijkomen of komen vrij bij het gebruik van de stof als inkt in balpennen? Er is reden tot zorg vanwege mogelijke PBT / vPvB eigenschappen en het wijdverspreid gebruik. Emiel laat de chemische structuur zien en legt uit dat de stof een UVCB (Unknown Variable Composition or Biological substance) organisch zout is. De zorg zit in mogelijke dissociatie waarbij individuele ionen zouden kunnen vrijkomen: het anion Dowfax 2A1 (ongevaarlijk) en het kation Basic Blue 7. Nog verder de diepte in: een structuuranaloog Basic Blue 26 bevat twee carcinogene stoffen (Michlers keton en /of Michlers base) die als onzuiverheden (1.2%) bij de synthese kunnen ontstaan. Heeft de registrant hier rekening mee gehouden? Het lijkt van niet waardoor de registrant allereerst informeel wordt gevraagd om de mutageniteitsinformatie gebaseerd op Read Across te updaten. Vervolgens ontstaat er discussie over de bronstoffen voor de Read Across. De registrant baseert zich op de benzophenon functionaliteit (Michlers keton), terwijl de autoriteiten de nadruk leggen op de aromatische amines

⁴ $\mu\text{g [isocyanate]}/\text{m}^3 = \text{ppb (v/v)} \times [\text{total molecular weight}]/24.45^*$

$\mu\text{g [NCO]}/\text{m}^3 = \mu\text{g [isocyanate]}/\text{m}^3 \times [\text{molecular weight NCO-groups}]/[\text{total molecular weight}]$

*The number 24.45 in the equations above is the volume (liters) of a mole (gram molecular weight) of a gas or vapour when the pressure is at 1 atmosphere (760 mm Hg) and at 25°C.

⁵ Pronk A, Preller L, Raulf-Heimsoth M, Jonkers IC, Lammers JW, Wouters IM, et al. Respiratory symptoms, sensitization, and exposure response relationships in spray painters exposed to isocyanates. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(11): 1090-7 en Pronk A, Preller L, Doekes G, Wouters IM, Rooijackers J, Lammers JW, et al. Different respiratory phenotypes are associated with isocyanate exposure in spray painters. *Eur Respir J* 2009; 33(3): 494-501.

Collins JJ, Anteau S, Conner PR, Cassidy LD, Doney B, Wang ML, et al. Incidence of Occupational Asthma and Exposure to Toluene Diisocyanate in the United States Toluene Diisocyanate Production Industry. *J Occup Environ Med* 2017; 59 Suppl 12: S22-S7.

⁶ <https://echa.europa.eu/documents/10162/db15b5fdf-ee8-c10a-67c4-f65166c5110a>

(Michlers base). De benzophenon functionaliteit (zonder de aanwezigheid van aromatische amines) is niet de oorzaak van de genotoxiciteit. Dit concludeert bureau REACH van het RIVM op basis van verschillende QSAR modellen (Derek, OECD QSAR toolbox, VEGA, RIVM SVHC-similarity tool) die kort worden gepresenteerd. Het resultaat van de Substance Evaluation is dat de registranten aanvullende informatie moeten overleggen om een veilig gebruik te kunnen aantonen: a) Muis Lymphoma test (in vitro); b) indien positief, dan Comet test (in vivo). Intussen stellen de autoriteiten voor om Sepisol Fast Blue 85219 als Mutageen en Carc. 1B te classificeren. Dit alles is voor 8 van de 10 registranten zo onaantrekkelijk, dat men is gestopt met de productie. De verwachting is dat de anderen dit uiteindelijk ook zullen doen. Dit houdt wel in dat het RIVM dus geen toxiciteitsgegevens meer ontvangt. Mocht over een aantal jaar een nieuwe registrant hetzelfde product op de markt willen brengen kan men weer van vooraf aan beginnen.