

Training Grenswaarden

2. Grenswaarden & Afleidingsmethodes

Dr. Ir. Remko Houba

Drs. Koen Verbist

**arbo
unie** aan de slag



Disclaimer

De "Training Grenswaarden voor leden NVvA 2014" is ontwikkeld door Arbo Unie op basis van onze huidige kennis en expertise. De training is gesponsord door- en ontwikkeld in opdracht van de Nederlandse Vereniging voor Arbeidshygiëne (NVvA). De inhoud en standpunten zoals vermeld in deze training vertegenwoordigen niet noodzakelijkerwijs de standpunten van de NVvA. De cursus materialen worden in goed vertrouwen aan de deelnemers aangeboden. Er worden geen garanties of verklaringen gegeven omtrent de nauwkeurigheid of volledigheid van de materialen. Door Arbo Unie en de NVvA wordt geen aansprakelijkheid geaccepteerd voor schade van enige aard als gevolg van gebruik van of vertrouwen op deze trainingmaterialen of de tijdens de training gegeven uitleg. Kopiëren van het trainingmateriaal is voorbehouden aan leden van de NVvA onder voorwaarde van duidelijke vermelding en erkenning van de bron.

➔ Grenswaarden & Afleidingsmethodes

- ➔ Grenswaarden in relatie tot blootstellingtijd
- ➔ Toxiciteit in relatie tot de grenswaarde
- ➔ Afleidingsmethoden & betrouwbaarheid

→ Type grenswaarden



➔ Grenswaarden i.r.t. blootstellingtijd

➔ Absolute waarde

➔ Plafond (ceiling) waarde – niet overschrijden!

➔ Geen absolute waarde

➔ Tijd gewogen gemiddelde acht uur (TGG-8 uur)

➔ Hogere concentraties binnen deze periode zijn mogelijk

➔ Mits gecompenseerd door lagere waarden

➔ Geen overschrijding TGG-8 uur

➔ Sommige gevallen een korte termijn limiet (STEL)

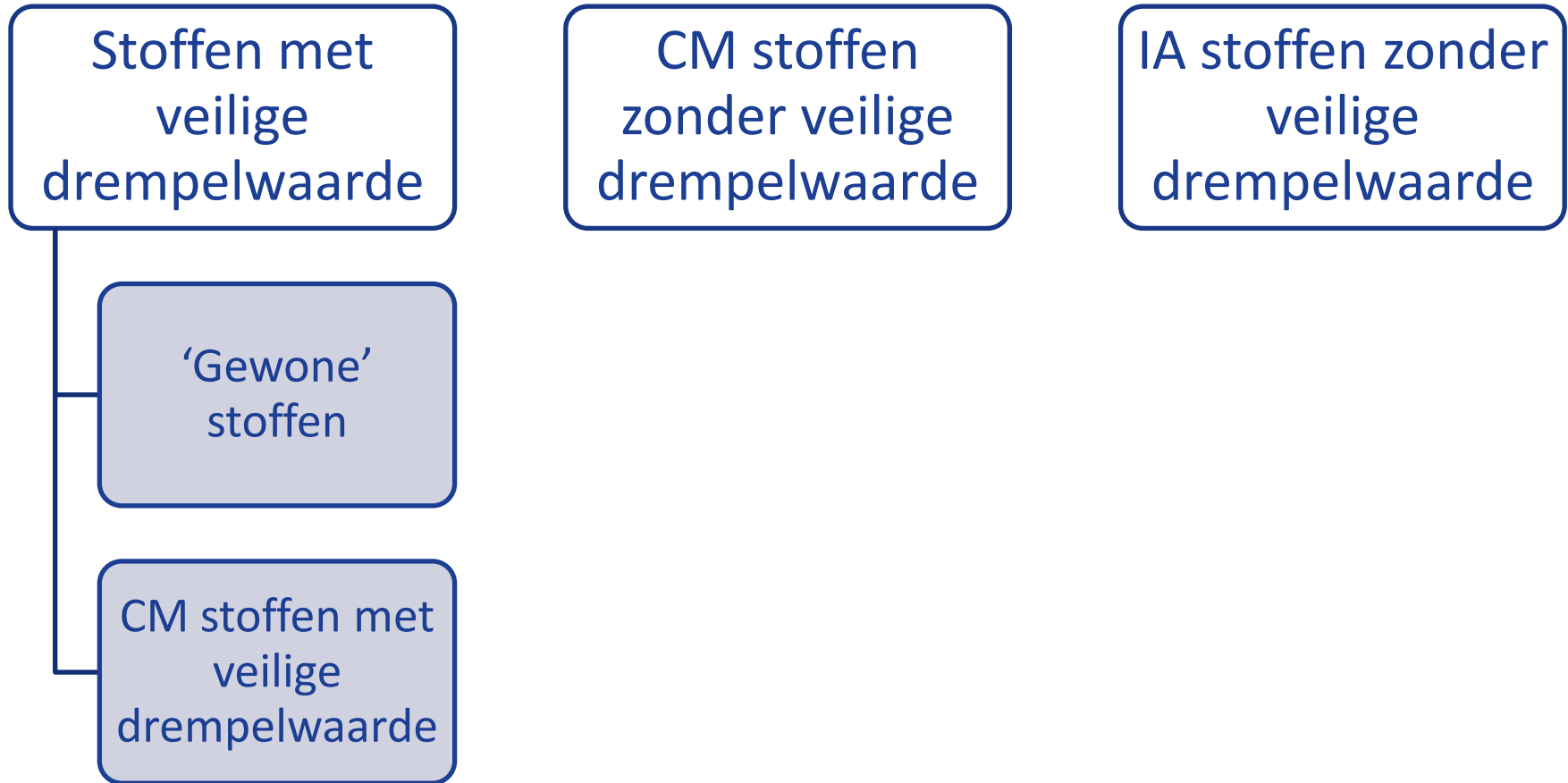
➔ Short term exposure limit (STEL)

- ➔ Vaak TGG-15 min
- ➔ Preventie van nadelige gevolgen en andere ongewenste effecten wanneer alleen TGG-8 uur onvoldoende bescherming biedt
- ➔ Kritisch effect bij kortdurende blootstelling (hinder, irritatie, depressie CZS, verhoogde prikkelbaarheid hart)
- ➔ Praktische vuistregel STEL is 2 keer de TGG-8 uur
 - ➔ In 2003 wettelijk verankerd voor oplosmiddelen
- ➔ STEL voor reguliere werksituaties, niet voor bepalen of er crisis situaties veiligheidsmaatregelen nodig zijn

- ➔ **Interventiewaarden gevaarlijke stoffen**
- ➔ Snel inzicht in mogelijke gevolgen voor de gezondheid van blootgestelde waarden
- ➔ RIVM (paar honderd stoffen)

- ➔ **VRW (voorlichtingswaarde)**
 - ➔ Hinder bij meerendeeld blootgestelde bevolking
- ➔ **AGW (alarmeringswaarde)**
 - ➔ Kans op irreversibele en ernstige gezondheidsschade bij blootstelling van 1 uur
- ➔ **LBW (levensbedreigende waarde)**
 - ➔ Mogelijk sterfte of levensbedreigende aandoening binnen enkele dagen na blootstelling van 1 uur

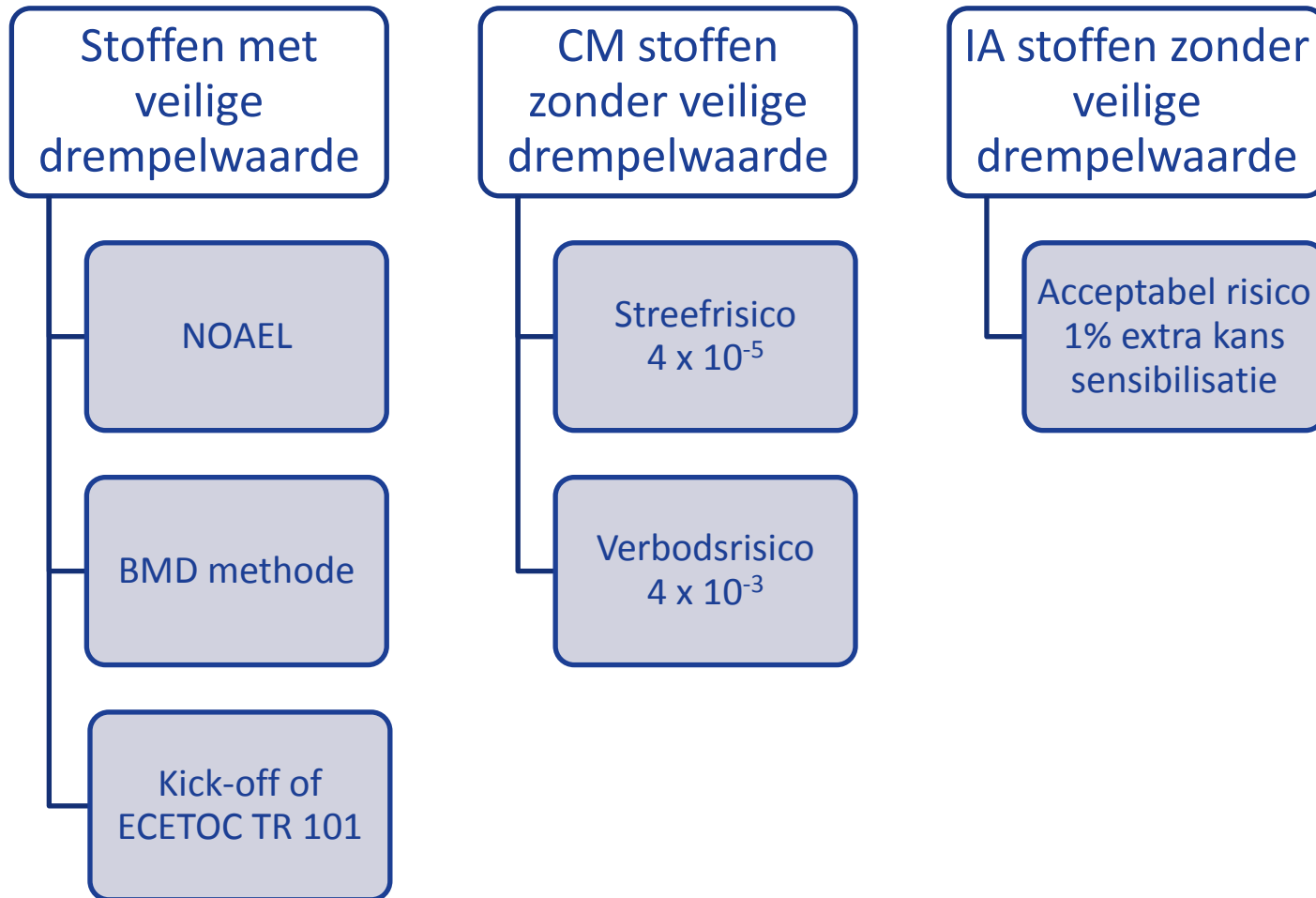
→ Toxiciteit in relatie tot grenswaarde



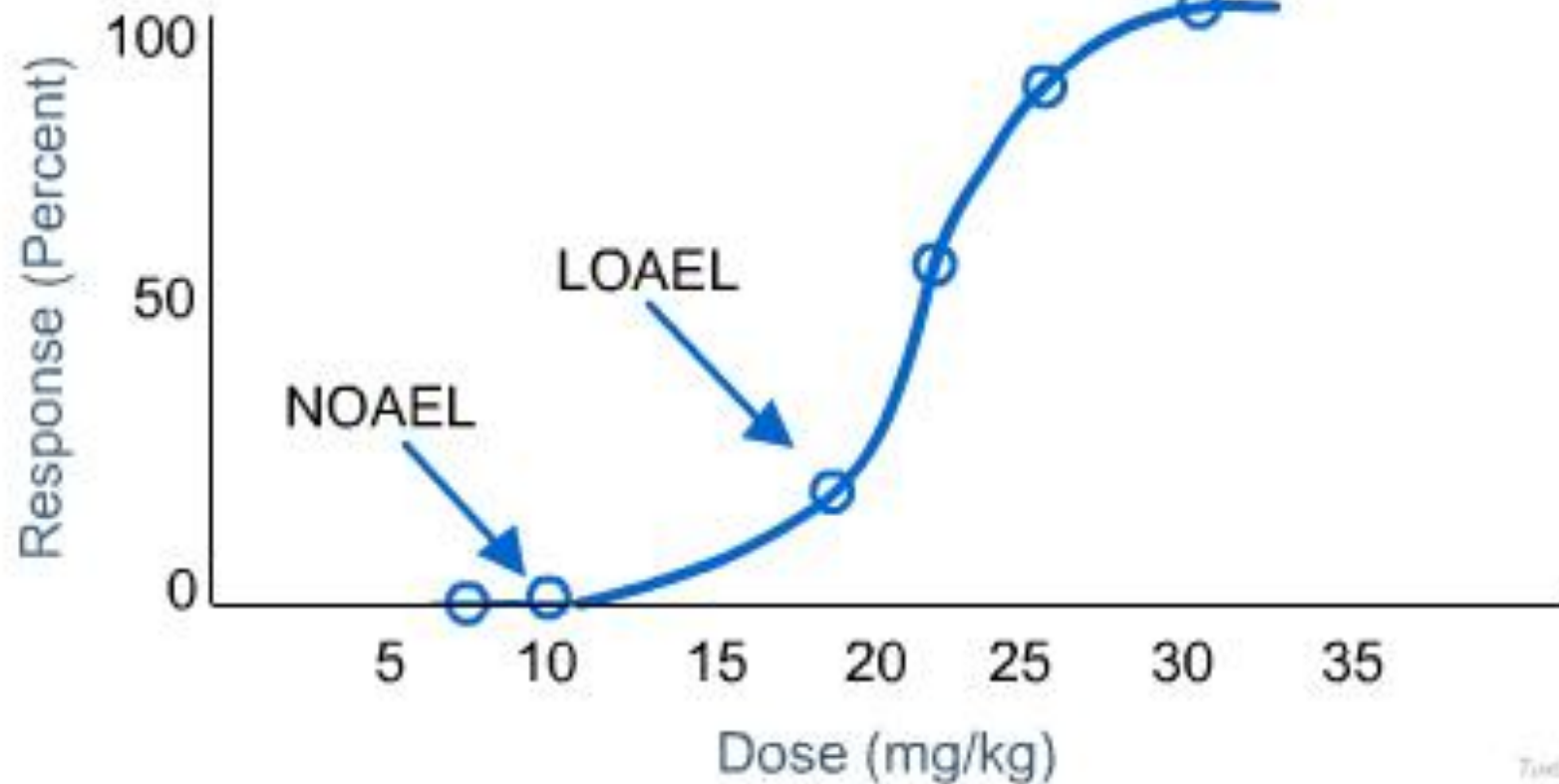
CM = Carcinogene & Mutagene stoffen

IA = Inhaleerbare allergenen

→ Toxiciteit in relatie tot grenswaarde



→ NOAEL-methode



➔ NOAEL-methode

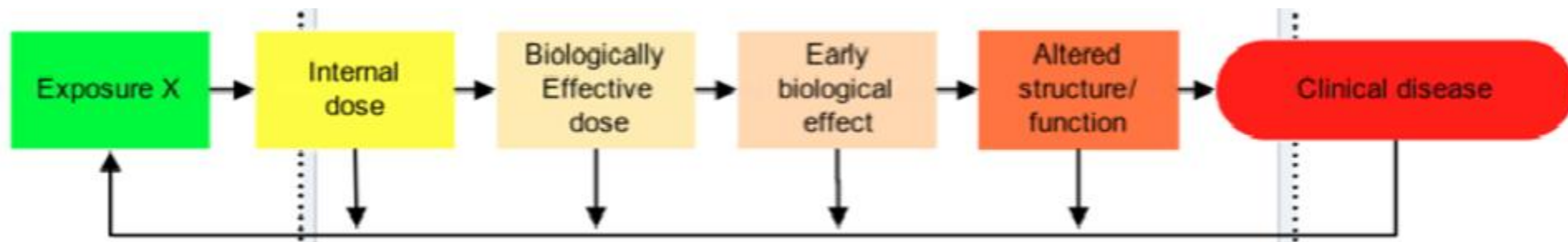
➔ Globale werkwijze en stappen

- ➔ Selectie van informatie (complete review)
- ➔ Vaststellen kritische effect en 'mode of action'
- ➔ Selectie van kritische studies
 - ➔ Kwaliteit, review, pooled-analysis, meta-analysis
- ➔ Vaststellen blootstellings-respons-relatie
- ➔ Vaststellen NOAEL of LOAEL
- ➔ Toepassen veiligheidsfactoren
- ➔ Vaststellen grenswaarde

→ NOAEL-methode

→ Kritisch effect, bijvoorbeeld:

- gedrag (bewegingen, ademhaling etc.)
- morfologie (orgaangewicht, tumoren etc)
- (sub)microscopische afwijkingen
- klinisch chemische parameters
- fysiologische parameters (hart, CZS)
- immuunsysteem (bijv. Sensibilisatie)
- Pijn
- Functiestoornissen (bijv. Longfunctie)



→ NOAEL-methode

→ Hoogste niveau van blootstelling zonder gevonden gezondheidseffect

→ Epidemiologisch onderzoek

→ Vrijwilligers

→ Proefdierexperimenten

Humane gegevens
boven
proefdiergegevens

→ Toepassen onzekerheidsfactoren, bijvoorbeeld

→ Verschillen proefdiersoort & mens

→ Verschillen tussen mensen

→ Onvolkomenheden in onderzoeksgegevens

→ Meestal op case-by-case basis

➔ NOAEL-methode

➔ Voorbeelden van onzekerheidsfactoren (GR, SCOEL)

➔ Interspecies

➔ Muis → mens: 7

➔ Rat → mens: 4

➔ Hond → mens: 1.4

➔ Intraspecies: verschillen tussen werknemers: 3

➔ Acute vs chronische effecten

➔ Subacuut → chronisch: 6

➔ Semichronisch → chronisch: 2

➔ LOAEL → NOAEL: 3

Assessment factors – accounting for differences in: (page numbers in brackets refer to the REACH TGD)		Systemic effects		Local effects (inhalation)	
		REACH TGD	ECETOC	REACH TGD	ECETOC
Route-to-route extrapolation (p. 24-28)	Oral to inhalation	2			
	Inhalation to oral	1	(no proposal)		
	Oral to dermal	1			
	Dermal to inhalation	} case-by-case			
	Inhalation to dermal				
Interspecies (p. 29-33)	Correction for differences in metabolic rate (allometric factor) 'Remaining differences'	Rat → humans 4	4	1	1
		Mice → humans 7	7		
		2.5	in total allometry	2.5	1
Intraspecies (p. 33-34)	Worker	5	3	5	3
	General population	10	5	10	5
Exposure duration (p. 34-35)	Sub-acute to sub-chronic*	3	3	3	1
	Sub-chronic to chronic	2	2	2	1
	Sub-acute to chronic	6	6	6	1
Dose-response (p. 35-36)	Reliability of dose-response, LOAEL/NAEL extrapolation and severity of effect	≥1 3 (in majority of cases) → 10 (in exceptional cases)	3	≥1	
Quality of whole database (p. 36-37)	Completeness and consistency of available data	≥1		≥1	
	Reliability of alternative data (e.g. read-across)	≥1		≥1	

➔ NOAEL-methode - Zwakheden

➔ NOAEL waarde sterk afhankelijk van datakwaliteit

➔ Minder precieze data → neiging van NOAEL om hoger te worden (attenuatie)

➔ Beperkt tot vaste dosis

➔ Effecten niet uitgesloten bij of onder NOAEL

➔ Betrekkelijk ad hoc vastgestelde onzekerheidsfactoren

➔ Aanzienlijke onzekerheid

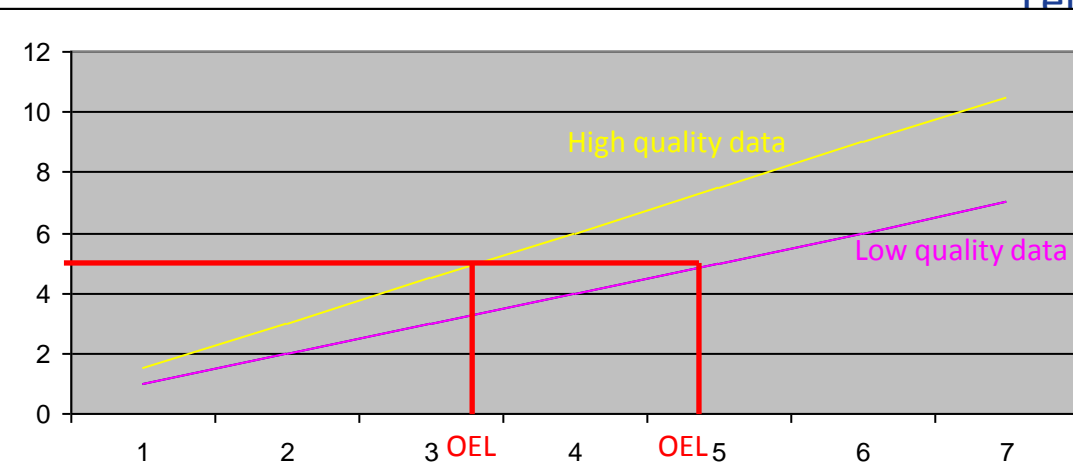
→ Voorbeeld invloed datakwaliteit (asbest)

Table 4. Results from the random effects meta-analysis in which studies were excluded stepwise with specific exposure assessment descriptors.

Incremental exclusion	No. of studies included	I^2 (%)	Meta- α (95% CI)	Meta- $K_L \times 100$ (95% CI)	AIC	Studies included ^a
None (all 19 studies)	19	64.1	1.47 (1.14, 1.81)	0.13 (0.04, 0.22)	28.2	1–19
Studies with insufficient documentation	11	67.4	1.29 (0.87, 1.71)	0.18 (0.04, 0.33)	30.6	1, 4, 5, 8, 9, 12, 13, 15, 17–19
Studies with external conversion factors	9	68.5	1.38 (0.89, 1.86)	0.19 (0.03, 0.35)	30.6	1, 4, 5, 8, 9, 12, 13, 18, 19
Studies with insufficient job histories	5	73.7	1.44 (0.78, 2.10)	0.36 (0.10, 0.61)	26.4	4, 8, 9, 18, 19
Studies with CE ratio ≤ 50	3	84.4	1.32 (0.50, 2.14)	0.56 (0.12, 1.00)	25.0	4, 9, 19
Studies with coverage $\leq 30\%$	2	88.4	1.42 (0.40, 2.44)	0.55 (0.11, 0.99)	25.3	4, 9

^aStudy numbers are given in Table 1.

Lenters et al, EHP 2011;119(11): 1547-1555



leden NVvA - 2014

➔ BMD methode

➔ BMD (Benchmark Dose)

➔ Bepaling van verband tussen blootstelling en kans op optreden van een effect

➔ Effecten van stof op mens of dier

➔ Meewegen van statistische onzekerheid

➔ Afleiden van BMD bij bepaalde waarde vd kans, bijv. 10%

➔ Wederom na toepassing onzekerheidsfactoren: gezondheidkundige advieswaarde

➔ BMD methode

➔ Belangrijke termen en keuzes:

➔ CES

➔ Critical effect size (kritische effect grootte)

➔ Wat vinden we schadelijk en wat vinden we nog onschadelijk

➔ BMR

➔ Benchmark respons (keuze vooraf, bijv. 1, 5 of 10%)

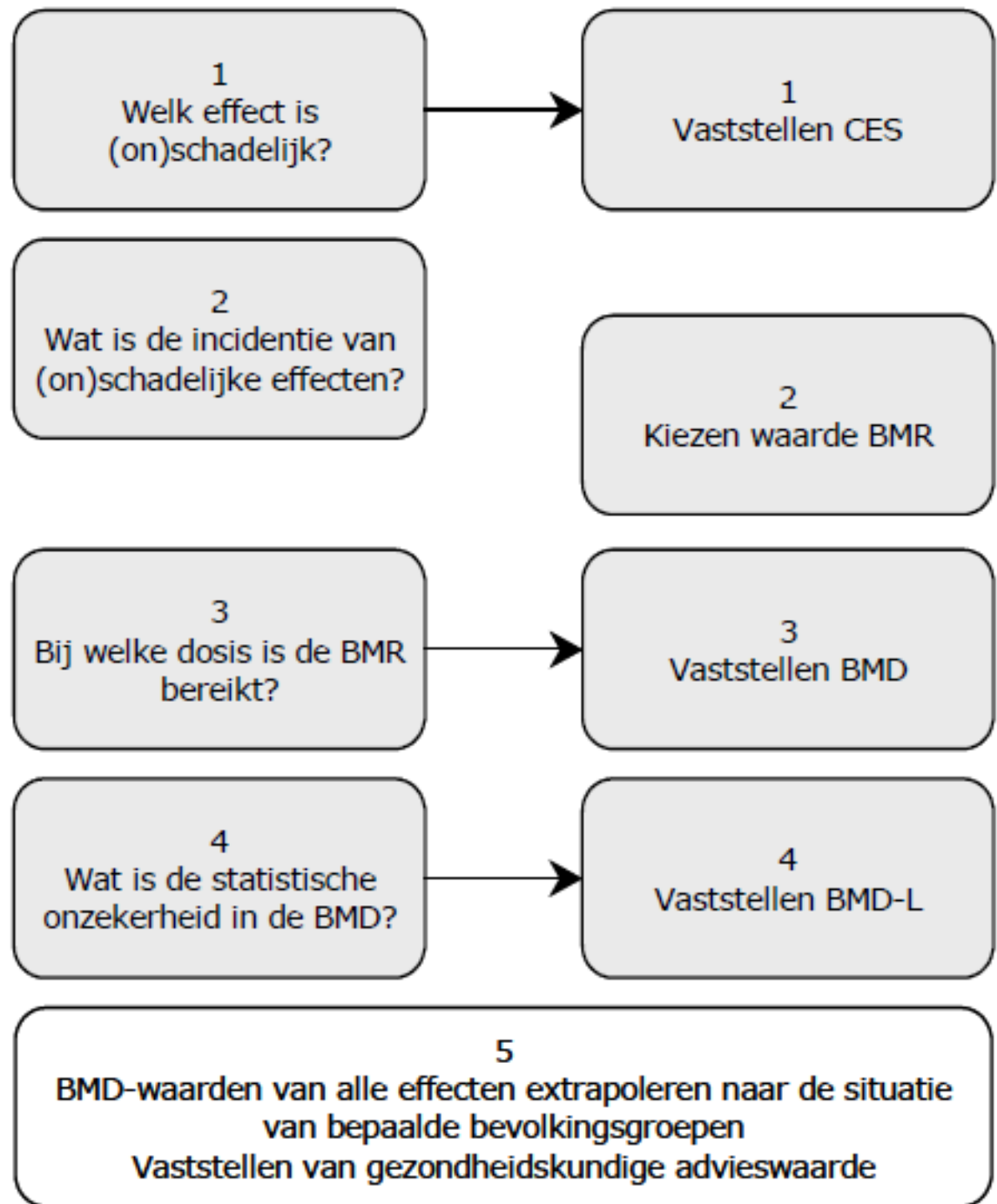
➔ Wanneer vinden we de respons bij de blootgestelde populatie relevant (in vergelijking met referentie)

➔ BMD

➔ Is de dosis van een stof die leidt tot een respons gelijk aan de BMR

➔ BMD methode

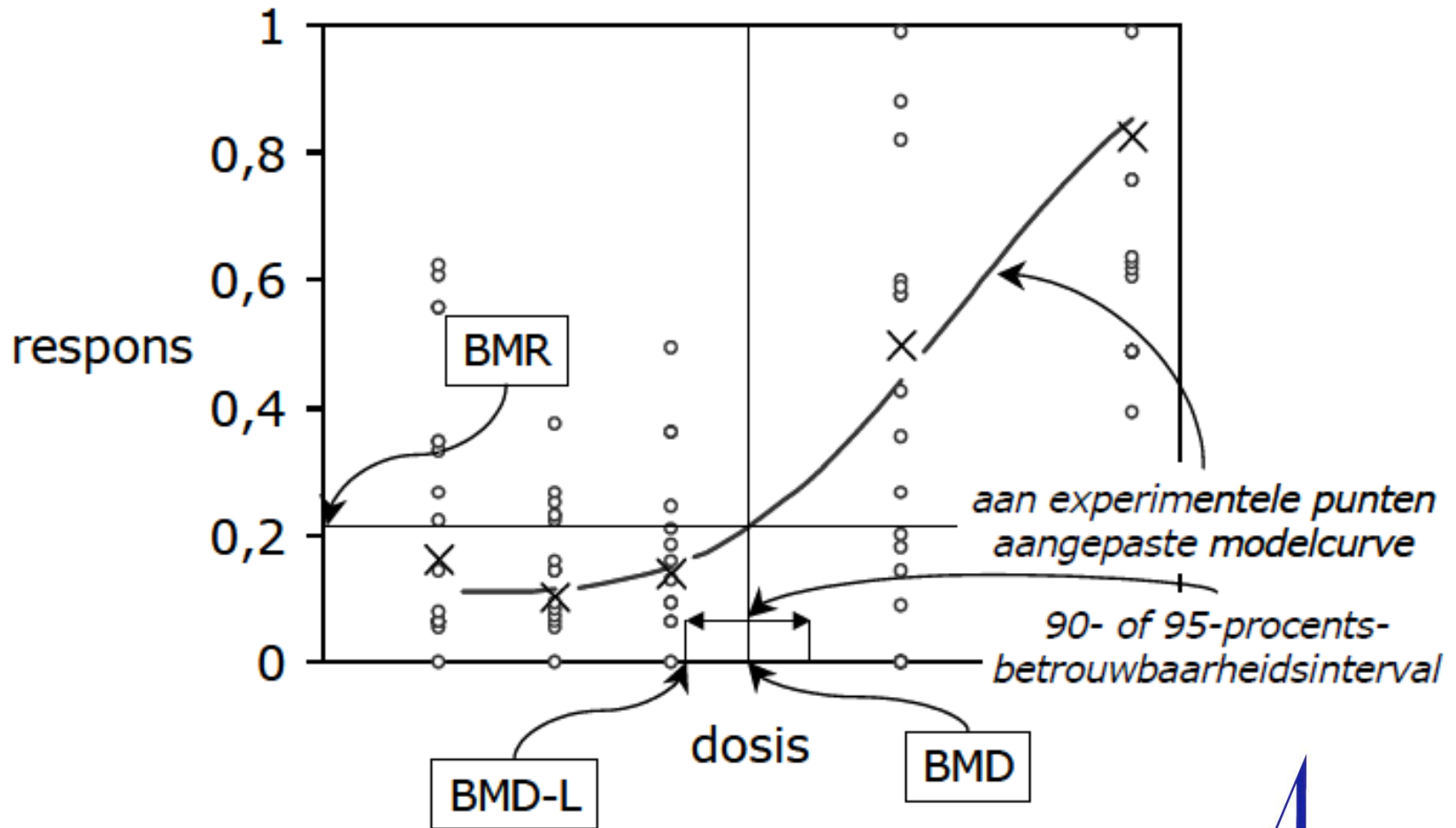
➔ GR, 2003



➔ BMD methode

➔ GR, 2003

In dit voorbeeld:
- CES: 0,2
- BMR: 5% (0,21)



➔ BMD methode

- ➔ Onzekerheid in data wordt beter in kaart gebracht
- ➔ Een uit de experimentele waarden afgeleid getal
 - ➔ I.p.v. één van de experimentele dosispunten bij NOAEL
- ➔ Biedt mogelijkheid informatie te verkrijgen over risico's van blootstelling boven de advieswaarde

→ Grenswaarden (REACH)

Set dose descriptors (e.g., NOAELs) based on the available information and toxicological studies

If necessary, modify the dose descriptor to the correct starting point

Calculate the overall assessment factor based on all the uncertainties involved in the assessment

Develop DNEL by dividing the dose descriptor with the overall assessment factor

Groot aantal verschillende DNEL's mogelijk:

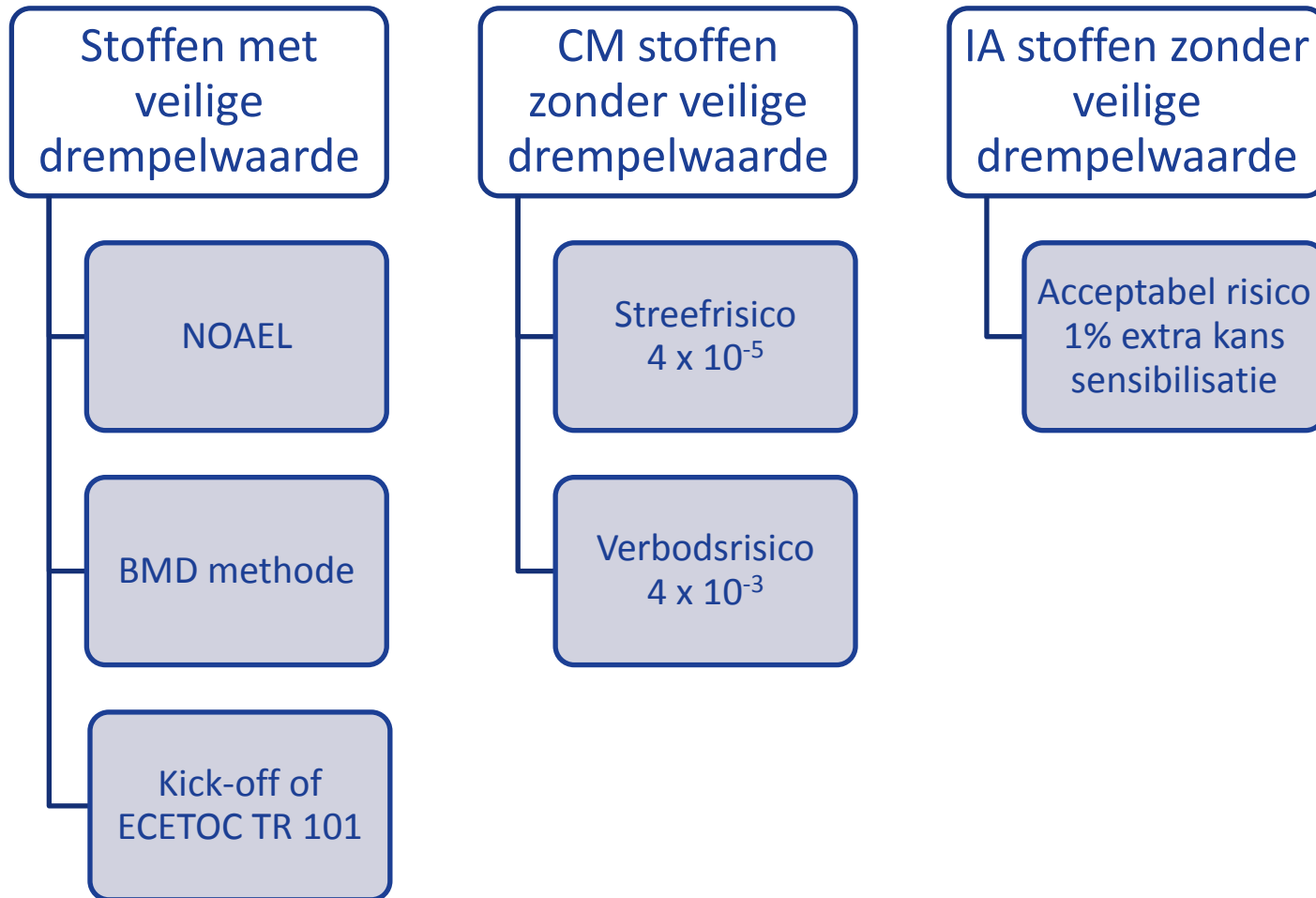
- Acute vs long term

- For each relevant human population

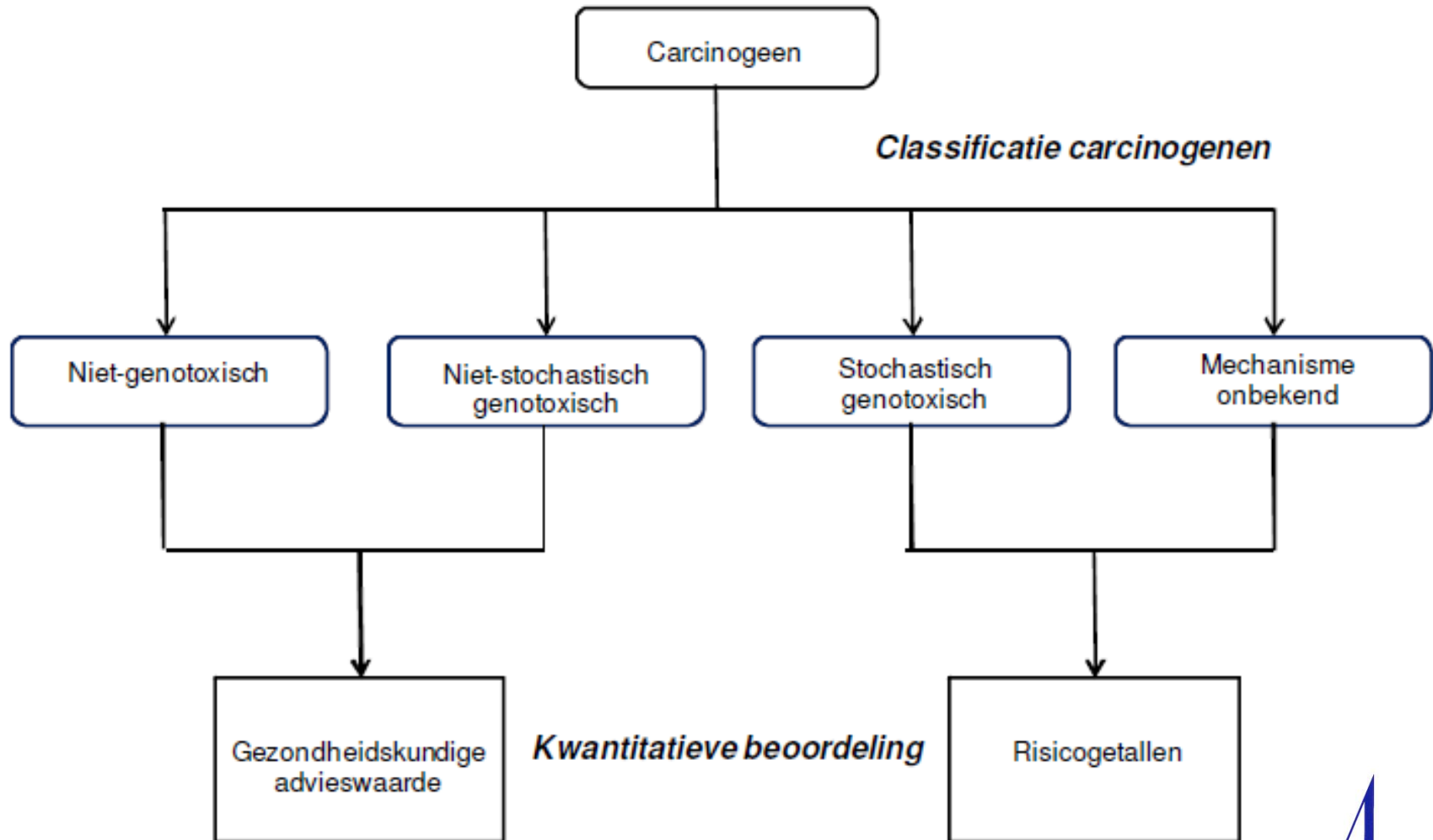
- For different routes of exposure

- Acute – inhalation, systemic effects
- Acute – inhalation, local effects
- Acute – dermal, local effects
- Long-term – inhalation, systemic effects
- Long-term – inhalation, local effects
- Long-term – dermal, systemic effects
- Long-term – dermal, local effects
- Long-term – oral, systemic effects (not relevant to workers)

→ Toxiciteit in relatie tot grenswaarde



➔ Carcinogene stoffen – GR



➔ CM Stoffen zonder veilige drempelwaarde

➔ Nul risico is niet haalbaar

➔ Welk risico willen we accepteren

➔ Blootstellingniveau o.b.v. risicogrens

➔ Extra kankerrisico 1 op 1.000.000 werknemers
(streefrisiconiveau)

➔ Beneden dit niveau geen extra maatregelen nodig

➔ Extra kankerrisico 1 op 10.000 werknemers (verbodsrisico)

➔ ... *per jaar*....

➔ Carcinogene stoffen – GR

		Risico- periode	Blootstellingperiode ^a	Risiconiveau
Arbo	Verbodsrisico	Leven	Arbeidsleven	4×10^{-3}
			Een jaar	1×10^{-4}
	Streefrisico	Leven	Arbeidsleven	4×10^{-5}
			Een jaar	1×10^{-6}

4×10^{-3} : 1 werknemer op de 250 per 40 arbeidsjaren

4×10^{-5} : 1 werknemer op de 25.000 per 40 arbeidsjaren

→ Inhaleerbare allergenen

→ Blootstellingsniveau o.b.v. risicogrens

→ Extra risico 1% extra kans op sensibilisatie
(acceptabel risico; ministerieel besluit 2009)

→ Boven op natuurlijke prevalentie

→ Door beroepsgerelateerde blootstelling

→ Toetsing door subcommissie GSW (technisch & sociaal economische haalbaarheid)

Extra kans op overgevoeligheid	Blootstelling in mg/m ³ 8 uur tgg
0,1 %	0,012
1%	0,12
10%	1,2

Relatie tussen blootstelling aan meelstof en de extra kans op gevoeligheid voor meelstof

➔ Afleiding grenswaarde GR

➔ Aandachtsgebied 'Gezonde arbeidsomstandigheden'

➔ (semipermanente) Commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen (GBBS) – Subcommissies:

➔ Classificatie carcinogene stoffen

➔ Classificatie reprotoxische stoffen

➔ Afleiding grenswaarde GR

- ➔ Afleiden op basis van
 - ➔ Epidemiologische (humane) gegevens
 - ➔ Toxicologische (dierstudie) gegevens
- ➔ Kwaliteitscriteria voor beoordelen onderzoek

- ➔ Epidemiologisch versus toxicologisch

	Exposure	Species
Toxicology	Satisfactory	Wrong
Epidemiology	Poor	Right

➔ Kanttekeningen grenswaarden

➔ Begrip grenswaarde

- ➔ Normale omstandigheden → geen calamiteiten
- ➔ Normale belasting → bij fysiek zwaar werk mogelijk onvoldoende bescherming
- ➔ Bepaald % mensen toch gevoelig voor [] < GW
- ➔ Blootstelling buiten het werk niet meegewogen
- ➔ Werktijden > 8 uur
- ➔ Daggemiddelde berekenen
- ➔ Combinatie blootstelling met andere stoffen
- ➔ Huidblootstelling

➔ Achtergrond

- ➔ Gezondheidsraad: Commissie Afleiding gezondheidkundige advieswaarden. Toxicologische advieswaarden voor blootstelling aan stoffen. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1996; publicatie nr 1996/12.
- ➔ Gezondheidsraad. *Benchmark-dosismethode: afleiding gezondheidkundige advieswaarden in nieuw perspectief*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr 2003/06.
- ➔ Gezondheidsraad. *Leidraad berekening risicogetallen voor carcinogene stoffen*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2012; publicatienr. 2012/16. ISBN 978-90-5549-918-2
- ➔ Europese Commissie. Methodologie voor het afleiden van grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling – basisdocumentatie. 1999.
- ➔ Lenters et al, 2011. A meta-analysis of asbestos and lung cancer: is better quality exposure assessment associated with steeper slopes of the exposure-response relationships? *Environmental Health Perspectives*, 119(11), 1547-55.
- ➔ REACH – Guidance of information requirements and chemical safety assessment. Part B: hazard assessment
- ➔ Beslisschema grenswaarde keuze. 9S2119.01/N0009D/Nijm. TNO, Bureau KLB, Royal Haskoning, 2008.