

# REACH: Jongleren met toxicologische kengetallen

## Verslag van de bijeenkomst van de Contactgroep Gezondheid en Chemie en de Nederlandse Vereniging voor Toxicologie, sectie Arbeidstoxicologie, 8 maart 2012

*Wil ten Berge, Toxicologie Consultant en Jolanda Rijnkels, Gezondheidsraad*

### Programma

Demi Theodori, RIVM bureau REACH: Inleiding: Overzicht van REACH regelgeving

Erik Houthoff, AkzoNobel: Hoe is de uitwerking van de REACH-regels door de industrie?

Peter Boogaard, Shell International: Gebruik van biologische monitoring onder REACH

Renske Beetstra, Expertisecentrum Inspectie SZW: Handhaving van REACH

Dit symposium werd georganiseerd door de sectie Arbeidstoxicologie van de Nederlandse Vereniging voor Toxicologie en de Contactgroep Gezondheid en Chemie. Het doel van dit symposium was inzicht te geven in de betekenis van de Europese REACH wetgeving voor de bescherming van mens en milieu tegen de gevaren van chemische stoffen. Er werd aandacht gegeven aan de filosofie achter REACH, de wijze van uitwerking van de REACH-guidelines, de praktische invulling van de guidelines en tenslotte de knelpunten bij de implementatie. Het symposium werd kort ingeleid door dagvoorzitter Erik Tielemans.

Demi Theodori presenteerde de ontwikkeling en opzet van REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemical substances). Deze wet trad in werking op 1 juni 2007. Voor 1 juni 2007 bestond er wel wetgeving, maar deze vertoonde onvoldoende onderlinge structuur. Voor nieuwe stoffen was er al een verplichting vanaf 1981 om een dossier met toxicologische gegevens aan te leveren. Voor bestaande stoffen werd er gewerkt met prioriteitslijsten vanaf 1993. De milieu deskundigen van de lidstaten beoordeelden de stoffen op de prioriteitslijsten, dus de bewijslast lag bij de regulerende gezagsdragers. Met REACH is deze opzet gewijzigd. Het domein van REACH beslaat nu alle stoffen, zowel nieuwe als bestaande. Het vereiste toxicologisch onderzoek is gerelateerd aan het tonnage, dat op de markt wordt gebracht. Een belangrijke wijziging is ook, dat de bedrijven nu verplicht zijn een analyse van de gevaren en van de blootstelling van een stof te overleggen voor alle toepassingen waarvoor de stof op de markt wordt gebracht en op basis van deze informatie een risico-analyse uit te voeren om ervoor te zorgen dat de stoffen veilig worden gebruikt. Deze verplichting geldt voor de producenten en/of importeurs van de groep stoffen, die als gevaarlijk zijn ingedeeld, en in sommige gevallen ook voor de gebruikers van stoffen, de zogenaamde *downstream users*. Het was natuurlijk ondoenlijk om alle bestaande stoffen ineens te registreren met alle bijbehorende eisen. De datum van indiening van de eerste groep van stoffen heeft men gerelateerd aan productie-omvang

(>1000 ton per jaar) en ernstige gevaren voor de mens (carcinogeen, mutagene en reprotoxische stoffen) en voor het milieu (zeer giftige, persistente en bioaccumulerende stoffen). De registratie van de eerste groep van stoffen is in december 2010 afgesloten.

De registratiedossiers worden als elektronische file opgestuurd naar ECHA. Ze ondergaan daar een controle op volledigheid, of er inderdaad aandacht is besteed aan alle verplicht te registreren stoffeigenschappen. Daarnaast worden steekproeven gedaan op compliance, of de evaluatie van gevaren volgens de guidance documenten is uitgevoerd.

De informatie in het registratiedossier moet het in ieder geval mogelijk maken om:

- De stof al dan niet in te delen als gevaarlijke stof volgens het Global Harmonisation System.
- Een evaluatie te maken van de toxicologische gevaren.
- Een evaluatie te maken van de blootstelling.
- Een risicokarakterisering uit te voeren voor de mens als werknemer en consument (dagelijkse opname versus DNEL) en voor het milieu (voorspelde milieuconcentratie versus PNEC)

Volgens ECHA zijn er nogal wat knelpunten bij de inhoud van de dossiers, die verder met het Europese bedrijfsleven besproken moeten worden. Het gaat dan om zaken als:

- Identiteit van de stof
- Gebruik maken van de toxiciteit van verwante stoffen (read across)
- Indeling en etikettering voor gevaren
- Onvolledige indeling en etikettering voor alle gevaren
- Het gebruik van altijd geldige (bij gebrek aan aanvullende gegevens) versus aangepaste veiligheidsfactoren
- Veiligheidsmarges voor carcinogene stoffen
- Ontbreken of gedeeltelijk ontbreken van de bewijsvoering voor een veilig gebruik.

Erik Houthoff gunde zijn gehoor een blik in de REACH-keuken van AkzoNobel. Het bleek al gauw dat voldoen aan de wettelijke eisen van REACH geen sinecure was. Het ging om belangrijke zaken als de identificatie van de stof, de afleiding van de zogenaamde Derived No Effect Level, de keuze van veiligheidsfactoren en niet het geringste probleem, de evaluatie van de blootstelling.

AkzoNobel heeft in de eerste fase registratiedossiers opgesteld voor 140 stoffen. Voor 60 van deze stoffen was AkzoNobel de zogenaamde "lead registrant". Voor de tweede fase gaat het om een vergelijkbare inspanning, registratie van 150 stoffen, waarvan 50 als "lead registrant". De registratie van iedere stof is steeds als een afzonderlijk project opgezet met een eigen project manager,

projectteam, project organisatie en project planning.

De eerste hobbel op weg naar de registratie was de identificatie van de stof. Voor hetzelfde eindproduct bleken soms meerdere CAS-nummers gehanteerd te worden. Deze CAS-nummers waren vaak gerelateerd aan de grondstof (palmolie, talgvet etc). Het leek een goed idee om CAS-nummers aan te vragen gerelateerd aan de lengte van de koolstofketen. Hiermee kan een veel betere stofidentificatie worden beschreven. Dit goede idee leverde echter weer registratieproblemen op voor de Amerikaanse stoffenwetgeving, omdat deze nieuwe CAS-nummers niet vermeld stonden op de Amerikaanse lijst van bestaande stoffen.

Speciale aandacht kreeg een groep stoffen, de zgn imidazolines. Deze stoffen worden geproduceerd uit de uitgangsstoffen alifatische polyamines en vetzuren van verschillende ketenlengte. Afhankelijk van de procesomstandigheden (temperatuur en procesduur) worden vetzuur amides en/of imidazolines bij hogere temperatuur gevormd. Deze stoffen worden als een categorie beschouwd op grond van de gebruikte uitgangsstoffen. Echter de individuele moleculen zijn zo verschillend door verschillende procescondities, dat het erg moeilijk is om representatieve vertegenwoordigers voor onderzoek te selecteren slechts op basis van de uitgangsstoffen.

De analyse van de gevaren van een specifieke stof werd soms bemoeilijkt door het ontbreken van informatie over bepaalde toxicologische eindpunten. Volledige indeling en etikettering van de gevaarlijke stof is dan niet altijd mogelijk en ook de afleiding van de DNEL voor alle relevante toxicologische eindpunten schiet tekort. Dit leidt dan tot een onvolledige CSA (Chemical Safety Analysis). Een aantal knelpunten in het proces van de REACH registratie werden kort vermeld.

Voor het onderzoek naar reproductietoxiciteit wordt het OECD protocol 422 gebruikt. Dit is een screeningsonderzoek voor reproductietoxiciteit binnen een 28 dagen onderzoek. Een DNEL krijgt echter pas gewicht, als de blootstellingsduur minimaal 90 dagen is geweest. Voor een aantal stoffen is besloten de duur van de blootstelling van het OECD422 protocol tot 90 dagen uit te breiden. Dit leidt tot meer betrouwbare DNELs voor reproductie toxiciteit en toxiciteit bij herhaalde blootstelling.

Bij de keuze van toetsen is het relevant rekening te houden met de fysische eigenschappen. Het lijkt weinig zinvol om kostbaar inhalatie onderzoek uit te voeren met sterk viskeuze vloeistoffen, die een zeer lage dampspanning hebben en alleen met zeer veel energie als aerosol in de werkatmosfeer kunnen worden gebracht.

De regels voor het indelen van stoffen op toxische gevaren zijn soms niet helemaal duidelijk. Narcotische effecten (STOT-SE3) volgens het Global Harmonisation System zijn bijvoorbeeld lethargie en verlies van coördinatie. Deze effecten zijn echter zo algemeen dat dit kan leiden tot verwarring bij indeling en etikettering van de gevaren van stoffen. In de praktijk zijn er meerdere notificatie dossiers voor classificatie en etikettering van dezelfde stof maar met verschillende indeling en etikettering van de gevaren van de stof.

De eerder genoemde groep van imidazolines zijn in de zogenaamde Dangerous Substance Directive (pre-REACH wetgeving) ingedeeld en geëtiketteerd als zeer corrosief (R35). Dit is in het Global Harmonisation System vertaald naar corrosief categorie 1A. Deze indeling leidt echter tot zeer zware veiligheidseisen voor opslag, transport en technische installaties. Bij een corrosieve stof van categorie 1A treedt necrose van de huid binnen een uur op na huidcontact gedurende 3 minuten. Echter de groep van imidazolines geeft pas necrose enkele uren na huidcontact. De imidazolines kunnen dan ook ingedeeld worden als een corrosieve stof van categorie 1B. Bij corrosieve stoffen van categorie 1B worden geen extra veiligheidseisen voor transport gevraagd. Er is geen verschil in beschermingsmaatregelen voor humane blootstelling tussen de categorieën 1A en 1B.

Soms was er verschil van mening over de afleiding van de DNEL bij onderzoek met meerdere diersoorten. Bij de evaluatie van een stof was zowel een NOAEL van een 90 dagen onderzoek met ratten (45 mg/kgbw/dag) als een NOAEL in een onderzoek met honden (15/mg/kgbw/dag) beschikbaar. Door de autoriteiten werd voorgesteld de DNEL af te leiden van de laagste NOAEL (hond) door toepassing van de interspeciesfactor 10 en de intraspeciesfactor 10. Echter voor de hond is een andere interspeciesfactor dan 10 van toepassing, namelijk 3,5. Deze zienswijze wordt nog besproken bij de EU-lidstaten.

Uiteraard is zeer veel tijd besteed aan het in kaart brengen van de blootstelling in nauw overleg met de afnemers. De afnemers pleitten soms voor een veel breder toepassingsgebied dan waarvoor de stof in werkelijkheid gebruikt werd. De keuzemogelijkheden voor allerlei blootstellingsscenario's zijn erg groot. In het algemeen was het streven om voor een stof 6 à 7 herkenbare blootstellingsscenario's te formuleren.

In een van de vragen na afloop werd de conclusie betwijfeld, dat een negatieve Local Lymph Node Assay ook indicatief is voor afwezigheid van luchtweg sensibiliserende effecten. Erik Houthoff herhaalde nog eens zijn standpunt, dat vele, zo niet alle stoffen met een negatieve Local Lymph Node Assay geen luchtweg sensibilisatie blijken te veroorzaken.

Peter Boogaard hield een pleidooi voor het gebruik van humane biomonitoring (HBM). In het kader van REACH dient ook de blootstelling (via alle routes) bepaald te worden. Niet alleen op de werkplek, maar ook voor de gebruikers (consumenten) en de algemene bevolking. Voor gebruikers is het bepalen van de blootstelling echter gecompliceerd, en voor de algemene bevolking vrijwel ondoenlijk, vanwege gebrek aan kennis en onduidelijkheid over de mogelijke blootstellingsscenario's. Een alternatief (ook voor werkplekmetingen) is volgens Boogaard het gebruik van HBM. Voordelen daarvan zijn dat onder meer alle blootstellingroutes in ogenschouw worden genomen en de intra- en interindividuele verschillen gemakkelijker kunnen worden geïntegreerd. De uitslag van een HBM zou dan vergeleken kunnen worden met een bestaande gezondheidskundige referentiewaarde (ADI, TLV, RfC, enz.) voor zover die als interne dosis is uitgedrukt (zoals voor lood), zodat kan worden beoordeeld of verdere risicoanalyse noodzakelijk is.

Wanneer alleen grenswaarden in lucht of voor orale inname voor handen zijn, biedt het nieuw ontwikkelde concept van Biomonitoring Equivalent (BE) uitkomst. Een BE is een HBM-waarde, die overeenkomt met een bestaande referentiewaarde voor blootstelling. De BE kan worden afgeleid van de HBM-waarde met behulp van toxicokinetische data. Als een referentiewaarde niet beschikbaar is, kan een BE worden afgeleid door de NOAEL of LOAEL als uitgangspunt te nemen, rekening te houden met de gebruikelijke onzekerheidsfactoren en de toxicokinetiek van dier of mens. Ook een goed afgeleide DNEL zou als uitgangspunt gebruikt kunnen worden ( $BE_{DNEL}$ ).

Er zijn - onder het CEFIC Longe-Range Research Initiatief - generieke toxicokinetische modellen ontwikkeld die in principe met relatief basale data een goede schatting kunnen maken van HBM-waarden bij een bepaalde blootstelling (o.a. IndusChem-Fate). De gemeten HBM-waarden kunnen vervolgens vergeleken worden met de  $BE_{DNEL}$ , indien de HBM-waarde kleiner is, in de risicoanalyse voor alle blootstellingsroutes gebruikt worden. Naarmate er meer onzekerheid is in de HBM-gegevens of de  $BE_{DNEL}$  waarde, kan een additionele onzekerheidsfactor worden toegepast. Als de uitslag van een HBM hoger ligt ten opzichte van de  $BE_{DNEL}$  is de noodzaak tot verdere risico-analyse hoger.

Op basis van zijn ervaringen komt Boogaard tot de conclusie dat de BE een pragmatische benadering is die slim gebruik maakt van de bestaande REACH-richtlijn over biologische monitoring, en een *tiered-approach* mogelijk maakt om te prioriteren onder REACH.

Renske Beetstra (Inspectie SZW, voorheen de Arbeidsinspectie) sprak over hoe REACH de handhaving in Nederland beïnvloedt. In Nederland zijn twee regelgevingen voor de arbeidssituatie van kracht: REACH en de arbowetgeving. Beide hebben dezelfde doelstelling, namelijk het waarborgen van een veilige en gezonde werkplek bij het werken met gevaarlijke stoffen. Tussen de twee regelgevingen zijn zowel raakvlakken als verschillen.

Een goed arbobeleid op het gebied van gevaarlijke stoffen beslaat vier stappen. De eerste stap is registratie en grenswaarden, de tweede het beoordelen van de risico's, de derde het nemen van de juiste beheersmaatregelen en ten slotte de borging van de aanpak. Bij alle stappen is REACH, en dan met name het Veiligheidsinformatieblad (VIB), een hulpmiddel. Het VIB geeft informatie over de gevaren van stoffen, de grenswaarden of DNELs, blootstellingsscenario's en mogelijke beheersmaatregelen. Een blootstellingsscenario (mits beschikbaar en van toepassing) geeft ook informatie over de hoogte van de blootstelling. Tenslotte kan de informatie uit het VIB ook gebruikt worden bij voorlichting en onderricht van werknemers.

Knelpunten in (de handhaving van) het arbobeleid zijn er echter ook. REACH geldt niet voor alle stoffen, terwijl de Arbowet over alle potentieel gevaarlijke stoffen gaat. In REACH worden DNELs afgeleid, in de Arbowet zijn de publieke grenswaarden bindend. Wanneer deze waarden niet gelijk zijn, ontstaat een onduidelijke situatie. Voor REACH moeten fabrikanten en

importeurs blootstellingsscenario's voor diverse werkpleksituaties opstellen, en die informatie verspreiden onder eindgebruikers (via de VIB); de Arbowet eist juist dat elk bedrijf een eigen blootstellingsbeoordeling uitvoert.

De inspectie controleert of bedrijven voldoen aan de vereisten van REACH (zijn de VIB's actueel? Zijn alle autorisatieplichtige stoffen gemeld en beschikt men over autorisatie? Houdt men zich aan de bestaande restricties?). Leidend voor de inspectie blijft echter de Nederlandse Arbowet, omdat deze ook geldt in gevallen waarin REACH niet voorziet. Op dit moment heeft de inspectie nog weinig ervaring met de blootstellingsscenario's bij de VIB's. Wel constateert zij dat bedrijven of branches er mee worstelen. De blootstellingsscenario's in de VIB's zijn bijvoorbeeld ingewikkeld beschreven, waardoor niet elke eindgebruiker begrijpt wat er in staat. Verder is in bedrijven vaak sprake van gecombineerde blootstelling. Dergelijke scenario's worden in de VIB's nauwelijks beschreven. Tot slot wees Beetstra op twee websites voor meer informatie: [www.zelfinspectie.nl/gevaarlijke-stoffen](http://www.zelfinspectie.nl/gevaarlijke-stoffen) (zelfinspectietool, waarbij een gebruiker zijn eigen bedrijf door de ogen van een inspecteur kan bekijken) en [www.inspectieszw.nl/publicaties](http://www.inspectieszw.nl/publicaties) (Handreiking REACH en Arbo, waarin wordt uitgelegd hoe kan worden omgegaan met de raakvlakken en knelpunten tussen REACH en de Arbowetgeving).

## Plenaire discussie

Onder leiding van de dagvoorzitter konden de aanwezigen reageren op de voordrachten. De volgende vragen werden onder meer gesteld.

*Is REACH een vooruitgang geweest?* De sprekers zijn het eens dat REACH veel nieuwe gegevens heeft opgeleverd. Maar die hoeveelheid geeft ook verwarring. Wat te doen als bijvoorbeeld verschillende producenten verschillende classificaties geven voor eenzelfde stof? Verder vragen zij zich af hoe de informatie in de VIB's het beste bij de eindgebruikers terecht kan komen.

*Betekent een toename van de gegevens dat er gezondheidswinst is behaald?* De registratie kost de bedrijven veel geld; je moet dus wel een goede reden hebben om een stof te registreren. Het gevolg is dat sommige bedrijven de registratieplichtige stoffen hebben vervangen door stoffen die niet geregistreerd hoeven te worden. *Hoe kijken producenten er tegen aan dat zij blootstellingsscenario's van downstream-gebruikers moeten opstellen?* Dit is lastig omdat de scenario's onder de downstream-gebruikers erg kan verschillen. Een manier om dit op te lossen is dat de opstellers bij de eindgebruikers nagaan of zij ermee uit de voeten kunnen. Zo niet, om dan alsnog de scenario's aan te passen.

*Met de tot nu toe opgedane ervaringen voor REACH, waar zou voor de volgende deadline (mei 2013) op gelet moeten worden?* Voor november 2010 (eerste deadline) was sprake van kinderziektes, met als gevolg dat informatie niet volledig, onjuist of zelfs tegenstrijdig was, en dat die informatie alsnog geactualiseerd moest worden. Daaruit zou nu lering getrokken moeten zijn. Er zijn nu ook beter uitgewerkte richtlijnen. Aandachtspunt blijft de kwaliteit van de aangeleverde gegevens. Een ander belangrijk aandachtspunt is de communicatie en het zorgen voor eenvoudigere informatievoorziening naar de eindgebruikers.