



AFLEIDEN RICHT- EN INTERVENTIEWAARDEN CHEMISCHE FACTOREN BINNENMILIEUBESLUIT

/ 18.01.2018



Inhoudstafel

1. Overzicht richt- en interventiewaarden	3
2. Procedure afleiden van richt- en interventiewaarden	4
3. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor 2-ethylhexanol	11
4. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor acetaldehyde	17
5. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor asbest	31
6. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor benzeen	53
7. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor niet-cyclische alifatische C4-C11 aldehydes	67
8. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor C ₉ -C ₁₄ alkanen	82
9. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor formaldehyde	99
10. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor koolstofmonoxide	109
11. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Metallisch kwik (Hg ⁰)	119
12. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor naftaleen	132
13. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor ozon	142
14. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAKs) met benzo(A)pyreen als Indicator	151
15. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor binnenmilieu: fijn stof (PM _{2,5})	165
16. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor binnenmilieu: stikstofdioxide	174
17. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor styreen	185
18. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Tetrachloorethyleen	195
19. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor toluen	208
20. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor trichlooretheen	221
21. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Totale Vluchtige Organische Stoffen (TVOS)	233

1. Overzicht richt-en interventiewaarden

Tabel 1: richt- en interventiewaarden voor parameters in het binnenmilieu

Parameter	Richtwaarde binnenmilieu	Interventie-waarde binnenmilieu	Effect	Bron	Blootstellingsduur waarop waarde van toepassing is
2-ethylhexanol	100 µg/m ³	810 µg/m ³	Niet carcinogeen	RWII UBA (2016)	Chronisch
Acetaldehyde	160 µg/m ³	480 µg/m ³	Carcinogeen	Anses (2014)	Chronisch
Asbest chrysotiel	28 vezels/m ³	280 vezels/m ³	Carcinogeen	Ndl GR studie (2010) en blootstellingsindex (TNO, 2016)	Chronisch
Asbest amfibool	3 vezels/m ³	30 vezels/m ³	Carcinogeen	Ndl GR studie (2010) en blootstellingsindex (TNO, 2016)	Chronisch
Asbest gemengde stalen	$\frac{amfibool[vezels/m^3]}{3 [vezels/m^3]} + \frac{chrysotiel [vezels/m^3]}{28 [vezels/m^3]} \leq 1$	$\frac{amfibool[vezels/m^3]}{30 [vezels/m^3]} + \frac{chrysotiel [vezels/m^3]}{280 [vezels/m^3]} \leq 1$	Carcinogeen	Ndl GR studie (2010) en blootstellingsindex (TNO, 2016)	Chronisch
Benzeen	0,038 µg/m ³	0,4 µg/m ³	Carcinogeen	ANSES (2014)	Chronisch
C4-C11-aldehydes	650 µg/m ³	1600 µg/m ³	Niet carcinogeen	UBA (2009) en JRC (2013)	Chronisch
C9-C14-alkanen	250 µg/m ³	490 µg/m ³	Niet carcinogeen	Sagunski et al. (2005)	Chronisch
Formaldehyde	100 µg/m ³	100 µg/m ³	Carcinogeen	WHO (2010)	Chronisch
Koolstofmonoxide	7 mg/m ³	8 mg/m ³	Niet carcinogeen	WHO (2010)	24 uur
Metallisch Hg (damp)	0,05 µg/m ³	0,6 µg/m ³	Niet carcinogeen	RIVM (2015)	Chronisch
Naftaleen	3 µg/m ³	31 µg/m ³	Carcinogeen	US-EPA (1998)	Chronisch
Ozon	40 µg/m ³	78 µg/m ³	Niet carcinogeen	Health Canada (2010)	8 uur
PAKs (BaP)	0,012 ng/m ³	0,1 ng/m ³	Carcinogeen	WHO (2000)	Chronisch
PM2,5	10 µg/m ³	-	Niet carcinogeen	WHO (2005)	Chronisch
Stikstofdioxide	20 µg/m ³	40 µg/m ³	Niet carcinogeen	RW: ANSES (2013) IW: WHO (2010)	Chronisch
Styreen	260 µg/m ³	2500 µg/m ³	Carcinogeen	WHO (2000)	Chronisch
Tetrachloor-ethyleen	4 µg/m ³	38 µg/m ³	Carcinogeen	US-EPA IRIS (2012)	Chronisch
Tolueen	5000 µg/m ³	14000 µg/m ³	Niet carcinogeen	RW: US-EPA (2005) IW: ?	Chronisch
Trichloor-ethyleen	0,2 µg/m ³	2,5 µg/m ³	Carcinogeen	US-EPA (2011)	Chronisch
TVOS ¹	300 µg/m ³	1000 µg/m ³	-	UBA (1999 en 2007)	Chronisch

¹ TVOS = Totale Vluchtige Organische Stoffen

2. Procedure afleiden van richt- en interventiewaarden

2.1 SELECTIE VAN RICHTWAARDEN

2.1.1 Principe

Voor het opstellen van richtwaardes voor het binnenmilieu wordt een beroep gedaan op bestaande gezondheidskundige toetsingswaarden, en worden geen eigen afleidingen uitgevoerd (tenzij er goede argumenten zijn om toch een eigen afleiding uit te voeren).

Het betreft dus een 'selectie' en geen 'afleiding' van richtwaardes.

Voor het selecteren van richtwaarden, kunnen we ons baseren op het werk geleverd door verschillende instanties (bvb. WHO, ATSDR, US EPA, OEHHA, etc.) die in het (recente) verleden toxicologisch onderbouwde toetsingswaardes hebben opgesteld voor de meest voorkomende of meest gemeten verontreinigende stoffen in het binnenmilieu. In verschillende landen werden deze vertaald naar normen of richtlijnen voor binnenmilieu (bvb. Frankrijk, Duitsland,... (zie Rapportering referentietaak Binnenhuis 2013)).

We wensen de afleidingen van deze instanties maximaal te benutten. Dit leidt enerzijds tot een efficiëntere aanpak dan een volledige nieuwe afleiding, en anderzijds vergroot dit waarschijnlijk het draagvlak van geactualiseerde Vlaamse binnenmilieunormen. De keuze van de gezondheidskundige toetsingswaarde wordt gemaakt volgens het protocol toetsingswaarden (De Brouwere en Cornelis, 2016)².

Dit protocol toetsingswaarden (De Brouwere en Cornelis, 2016) schrijft voor dat in het geval van een generieke toepassing, zoals het opstellen van richt-en interventiewaardes, de toxicologische informatie in detail dient bestudeerd te worden om een goed onderbouwde keuze te kunnen maken (expert judgement) welke de beste van de beschikbare waardes is om te weerhouden als richtwaarde voor binnenmilieu. Dit houdt onder meer in: een kritische analyse van de gekozen sleutelstudie, en de gekozen onzekerheids-en beoordelingsfactoren bij het afleiden van de toetsingswaarden. Bij het opstellen van een richtwaarde wordt namelijk eerst de keuze gemaakt welke studie de beste wetenschappelijke basis vormt betreffende de gezondheidseffecten veroorzaakt door de blootstelling (dit is de 'sleutelstudie') en vervolgens wordt de dosis waarbij er effecten zijn waargenomen in deze sleutelstudie vertaald naar een veilige dosis voor continue blootstelling voor de algemene bevolking. Deze vertaling houdt in dat er een aantal onzekerheids-en veiligheidsfactoren in rekening worden gebracht omdat 1) de sleutelstudie vaak onder andere omstandigheden (o.a. dosering en duur van blootstelling) uitgevoerd zijn dan de omstandigheden waaronder de algemene bevolking wordt blootgesteld, en 2) er bij gebruik van dierproeven in de sleutelstudie de resultaten dienen vertaald te worden naar de mens, en/of 3) omdat de algemene bevolking een heterogenere groep van individuen vormt dan in de sleutelstudie (bvb. cohorte van arbeiders), met inbegrip van gevoelige subpopulaties.

Indien uit deze kritische analyse blijkt dat de afleiding van de instanties niet geschikt is, of we niet akkoord zijn met de keuze van de sleutelstudie of de toegepaste onzekerheidsfactoren, kan overwogen worden om toch een eigen afleiding van een richtwaarde uit te voeren, en dus af te wijken van het principe dat we ons baseren op bestaande toetsingswaarden.

De richtwaarde vertegenwoordigt een **geen schadelijk-effect waarde** (*hoogste concentratie in de binnenlucht waar voor bij de mens geen schadelijk effect verwacht wordt*), gebaseerd op

² <https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/protocol%20selection%20health%20based%20reference%20values%20final%20report%20v21%20Jan%202016.pdf>

toxicologische en epidemiologische kennis en de van waarde overgenomen van de meest geschikte instantie beschikbaar uit de literatuur (primaire, secundaire en tertiaire bronnen uit het protocol toetsingswaarden). Deze toetsingswaarde is meestal afgeleid op basis van een NOAEC van humane studies of dierproeven, en hierop toepassing van assessment en onzekerheidsfactoren; en dit volgens de keuze gemaakt door de instantie die de afleiding heeft uitgevoerd.

Merk hierbij op dat er een expliciete voorkeur werd gegeven aan studies met een NOAEL waarde als basis voor de richtwaarde tenzij de studies met een NOAEL waarde kwalitatief minderwaardig zijn in vergelijking met de andere studies. Deze keuze is logisch vermits het verschil tussen richt-en interventiewaarde scherp gesteld is op basis van het verschil tussen 'geen te verwachten nadelige effecten ('NOAEL) voor richtwaarde en 'minimale dosis waarbij nadelige effecten niet uitgesloten worden ('LOAEL') voor interventiewaarde (zie ook 0).

2.1.2 Richtwaarde voor Carcinogene stoffen

De selectie van een richtwaarde dient rekening te houden met carcinogene effecten (zonder drempel) en met niet-carcinogene effecten. Indien relevant, wordt voor beide types effecten een richtwaarde geselecteerd, en de laagste van de twee waardes weerhouden als richtwaarde voor het binnenmilieubesluit.

Indien de richtwaarde voor carcinogene effecten, geselecteerd aan de hand van het protocol toetsingswaarden, uitgedrukt is in de vorm van een hellingsfactor ('unit risk') dient nog de keuze gemaakt te worden welk niveau van carcinogeen risico aanvaard wordt om een richtwaarde af te leiden. Dit gebeurt in afstemming met het rapport kader carcinogene risico's (AZG) rapport³.

De richtwaarde komt overeen met een concentratie gerelateerd aan een extra levenslang kanker risico van 10^{-6} bij levenslange blootstelling omdat dergelijk klein extra risico volgens internationaal gebruik als gezondheidskundig verwaarloosbaar wordt beschouwd. De laagste van beide waardes (richtwaarde gebaseerd op carcinogene effecten of niet-carcinogene effecten) wordt weerhouden als richtwaarde voor het Binnenmilieubesluit. Bij deze niet-drempelwaarde effecten wordt sinds een kleine halve eeuw internationaal een extra risico van $1/10^6$ op sterfte door kanker bij levenslange blootstelling aan die stof gelijkgesteld aan "ongeveer nul effect" (zie verder voor de oorsprong van deze $1/10^6$). Gezondheidskundig wordt dus het zeer kleine $1/10^6$ -risico van niet-drempelwaarde effecten gelijkgesteld aan "geen effect" bij drempelwaarde stoffen waarbij de concentratie onder de gezondheidskundige toetsingswaarde (NOAEL verlaagd met veiligheidsfactoren) blijft.

2.2 AFLEIDEN VAN INTERVENTIEWAARDEN

2.2.1 Principe

In tegenstelling tot de keuze voor richtwaarde, zijn er voor het opstellen van interventiewaardes echter zijn veel minder instrumenten voorhanden: behalve in Duitsland (RW I en RW II systeem) zijn er geen andere landen die met een vergelijkbaar systeem van interventiewaardes voor binnenluchtkwaliteit werken.

³ CARCINOGENE RISICO'S IN VOLKSGEZONDHEIDSKUNDIGE RISICOINSCHATTINGEN (Agentschap Zorg en Gezondheid, 18/12/2015) <https://www.zorg-en-gezondheid.be/aandachtsgebieden-en-humane-biomonitoring>

Voor het afleiden van interventiewaarden passen we dezelfde filosofie toe als de manier waarop 'RichtWerte II' in Duitsland werd opgesteld, namelijk de filosofie die stelt dat een interventiewaarde staat voor:

Schadelijk-effect waarde : "Laagste concentratie in de binnenlucht waarbij een voor de mens een schadelijk effect op de gezondheid niet te uit sluiten is". Deze waarde is, gebaseerd op toxicologische en epidemiologische kennis, en is meestal afgeleid is op basis van een LOAEC waarde van humane studies of dierproeven; op deze LOAEC waarde worden onzekerheid- en beoordelingsfactoren toegepast voor omrekening naar waarden relevant voor de algemene bevolking onzekerheidsfactoren (zie Figuur 1).

Met andere woorden:

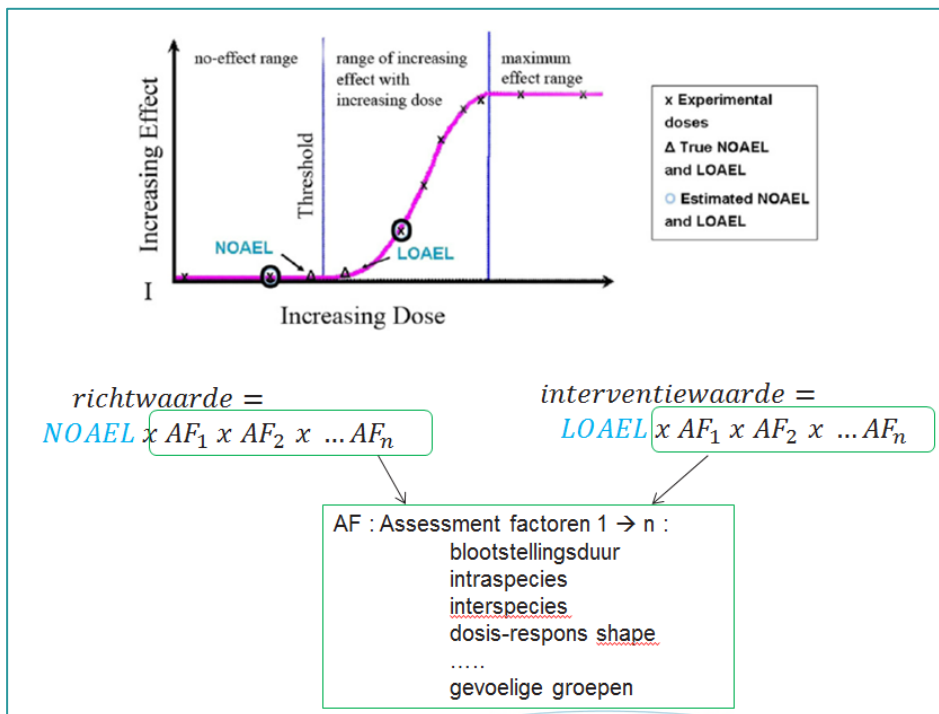
Richtwaarde = NOAEL x Assessment Factoren

Interventiewaarde = LOAEL x Assessment Factoren

Voor het afleiden van interventiewaarde worden dezelfde waarden voor de assessment factoren toegepast als deze gekozen voor het afleiden van de richtwaarde. Dit zijn ondermeer assessment factoren die rekening houden met de blootstellingsduur, de vorm van de dosis-respons relatie, de omrekening van resultaten van dierproeven naar mensen ('interspecies), de variatie in gevoeligheid tussen individuen binnen de algemene bevolking ('intraspecies), en eventueel een extra factor voor gevoelige subpopulaties.

En dus kan de interventiewaarde als volgt afgeleid worden (zie Figuur 1):

$$\text{Interventiewaarde} = \text{Richtwaarde} \times \frac{\text{LOAEL}}{\text{NOAEL}}$$



Figuur 1: theoretische basis voor afleiden van richt-en interventiewaarden

We baseren ons grotendeels op de methode die Duitsland hanteert (UBA, 2012), echter met dit verschil dat we in principe vertrekken van dezelfde toxicologische studie die aan de basis ligt van de richtwaarde voor deze stof (en dus mogelijks verschillend is van de toxicologische studie die aan de basis ligt van de Duitse RW II waarde, zie verder). Het gebruik van dezelfde toxicologische studie voor het afleiden van richt- interventiewaarden zorgt ook voor consistentie tussen richt –en interventiewaarden. Ook in het Duits RW I & II systeem wordt een gelijkaardige consistentie toegepast.

Duitsland echter, leid eerst een richtwaarde af (zie 2.1; volgens protocol toetsingswaarden), en pas daarna een interventiewaarde. Op dit aspect verschillen we van het Duits systeem (die eerst een RW II afleidt en pas daarna RW I); echter dit verschil is niet onlogisch gezien het Duits systeem voor RW I en RW II een eigen afleiding maakt (geen selectie van bestaande waarden), terwijl we in de Vlaamse context vertrekken van bestaande toetsingswaardes als basis van richtwaardes. Bijgevolg zijn de richtwaarden de logische vertrekbasis zom interventiewaardes af te leiden en niet omgekeerd.

2.2.2 Gedifferentieerde interventiewaarden

Hierboven werd reeds vermeld dat het ‘schadelijk effect’ in de definitie van Richtwerte II kan gaan om ‘mildere’ schadelijke effecten (bvb. milde irritatie luchtwegen) of ernstige effecten (bvb. ontwikkelingsstoornissen, of ernstige neurologische effecten). In principe wordt het gevoeligste eindpunt (ongeacht de ernst van het type gezondheidseffect – of het nu bvb. gaat om irritatie van luchtwegen of ernstige neurologisch effecten) gebruikt voor de afleiding van de toetsingswaarde, m.a.w. het eindpunt met de laagste LOAEL of BMC0.05 of BMC0.10 van alle gekende effecten. Dit betekent dat andere (soms ernstigere) effecten pas te verwachten zijn bij concentraties die hoger liggen dan interventiewaarde.

Het niveau van mogelijke schade bij overschrijden van de interventiewaarde is de laagste gemeten verhoging ten opzicht van de niet-effect dosis (NOAEL). De exacte waarde van niveau van schade hangt bij het gebruik van een NOAEL en LOAEL af van de steilheid van de dosis-respons curve (bvb. een LOAEL kan in een bepaalde studie aanleiding geven tot 2 % reductie in respons; terwijl in een andere studie dit bijvoorbeeld 20 % kan bedragen). Bij het gebruik van BMC 0.05 of BMC 0.10 waarde gaat dit gepaard met respectievelijk 5 en 10 % reductie in respons.

De haalbaarheid om interventiewaardes te differentiëren naargelang de ernst van het effect werd onderzocht in de referentietaken 2015. Immers, bij overschrijden van interventiewaardes duikt de vraag op hoe ernstig de te verwachten schade is, en dus hoe dringend en welke types maatregelen dienen genomen te worden. Indien we verschillende niveaus zouden hanteren, kan immers gedifferentieerd worden in functie van ernst van de te verwachten effecten.

Er werd ingeschat dat dit een zeer uitgebreide oefening is die volgende aspecten inhoudt:

- Opstellen van kader welke types effecten als mild/matig/ernstig effect worden beschouwd
- Opstellen van kader welke responsfactoren (bvb 5 % 30 %) effect per types effect gebruikt worden om toe te wijzen in categorie van interventiewaarde . Differentiatie is nodig omdat bvb 5% reductie in respons van een ernstig effect minder zwaar doorweegt dan 5% reductie in respons van een zeer mild effect
- Uitgebreide analyse van toxicologische data (voor alle types effecten) om de nodige responsfactoren op te zoeken of te berekenen op basis van dosis-respons curves

Bijgevolg werd beslist om één niet gedifferentieerde interventiewaarde af te leiden. Deze interventiewaarde dient aanzien te worden als een eerste alert van (soms minimale) schade.

2.2.3 LOAEL/NOAEL ratio

Indien de sleutelstudie onderliggend aan de richtwaarde beschikt over een LOAEL en een NOAEL waarde, worden deze (dus stof en studiespecifieke) NOAEL en LOAEL waarden toegepast om de interventiewaarde te berekenen op basis van de richtwaarde.

Indien de sleutelstudie onderliggend aan de richtwaarde niet beschikt over een LOAEL én een NOAEL, wordt de LOAEL/NOAEL ratio als volgt bepaald:

- Indien de richtwaarde gebaseerd is op een LOAEL (bij gebrek aan een NOAEL), dan wordt de onzekerheidsfactor voor de dosis-respons relatie die gebruikt werd bij de afleiding van de richtwaarde gehanteerd
- Indien de onzekerheidsfactor niet kan teruggevonden worden in de afleiding, wordt een standaard factor 3 als ratio LOAEL/NOAEL toegepast. Dit is de standaard factor uit de REACH guidance R8 (ECHA, 2010), die ook toegepast wordt in de procedure voor afleiden van EU-LCI uit een LOAEL waarde (JRC, 2013).

2.2.4 Interventiewaarde voor carcinogene effecten

Het afleiden van een interventiewaarde dient rekening te houden met carcinogene effecten (zonder drempel) en met niet-carcinogene effecten. Indien relevant, worden voor beiden types effecten een interventiewaarde afgeleid, en de laagste van de twee waardes weerhouden.

De afleiding van een interventiewaarde voor carcinogene effecten is gebaseerd op de afleiding van de richtwaarde voor het aspect carcinogene stoffen.

Bijkomend is een beslissing nodig op welk risiconiveau de interventiewaarde dient gelegd te worden voor stoffen met een hellingsfactor als maat voor carcinogeen risico.

Als voorstel hanteren we factor 10 als aanvaardbaar verschil in risico tussen richt-en interventiewaarde. Vermits de richtwaarde op een extra levenslang kankerrisico van 10^{-6} ligt, ligt de interventiewaarde op het risico niveau 10^{-5} bij levenslange blootstelling.

Merk op dat dit een arbitraire keuze is, maar in lijn gebeurt in afstemming met het rapport kader carcinogene risico's (AZG) rapport. Volgens dit kader is een kankerrisico groter dan 10^{-6} en kleiner dan 10^{-4} vanuit volksgezondheidskundig standpunt niet verwaarloosbaar (groter dan "nul" effect) en moet er moet gestreefd worden naar een daling van het risico, volgens het ALARA*-principe. In de afweging houdt men rekening met verschillende factoren. De mogelijke en wenselijke reductiemaatregelen zullen dan ook in het perspectief van dit kader bekeken worden.

In het buitenland zijn geen gelijkaardige voorbeelden. Zo heeft Duitsland t hiervoor nog geen formeel schema, en in Frankrijk en de WHO IAQG worden de risicofactoren vermeld (bvb. ANSES en WHO IAQG vermelden $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$: risico 10^{-6} en $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$: risico 10^{-5}); echter zonder hierbij de keuze te maken welk getal te hanteren bij evaluatie van binnenmilieumetingen.

De laagste van beide waardes (interventiewaarde gebaseerd op carcinogene effecten of op niet-carcinogene effecten) wordt weerhouden als interventiewaarde voor het Binnenmilieubesluit.

2.3 BRONNEN GERAADPLEEGD VOOR SELECTIE VAN RICHTWAARDEN EN ALS BASIS VOOR INTERVENTIEWAARDEN

Volgende primaire, secundaire en tertiaire bronnen vermeld in het protocol toetsingswaarden (De Brouwere en Cornelis, 2016) werden geraadpleegd voor alle parameters:

- WHO Indoor Air quality Guidelines: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2010/who-guidelines-for-indoor-air-quality-selected-pollutants>
- WHO / Guidelines for Indoor Air Quality:
http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/outdoorair_aqg/en/
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf
- US-EPA / IRIS databank: www.epa.gov/iris
- US EPA/ NAAQS (<https://www.epa.gov/criteria-air-pollutants/naaqs-table>)
- ATSDR / MRL: <http://www.atsdr.cdc.gov/substances/index.asp>,
- US-EPA / PPRTV: <http://hhpprtv.ornl.gov/>
- Cal-EPA OEHHA: <http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp>
- Anses / VTR : <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-référence-vtr>
- Health Canada: <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php>
- RIVM: <http://www.rivm.nl/rvs/Normen>
<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>
- UBA: <http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/german-committee-on-indoor-guide-values>
- ANSES/ IAQG: <https://www.anses.fr/en/content/indoor-air-quality-guidelines-iaqgs>
- Index Project (IAQG in Europe):
http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_exs_02.pdf

De lijst van tertiaire bronnen is niet limitatief, en waar relevant werden bijkomende tertiaire bronnen geraadpleegd (zie bijlages).

Indien wettelijke EU-normen of -grenswaarden voor luchtkwaliteit in voege zijn, worden deze ook opgenomen als tertiaire bron in het overzicht van bestaande richtwaarden. Echter, voor deze waarden is het zeker van belang om de keuzes bij de afleiding onder de loep te nemen, vermits bij het opstellen van normen vaak naast wetenschappelijke argumenten ook beleidsafwegingen een rol spelen.

2.4 AANPAK VOOR STOFFEN ZONDER EENDUIDIG GEZONDHEIDSKUNDIG EINDPUNT

Voor sommige stoffen die voorkomen in de lijst van geselecteerde chemische factoren op te nemen in het Vlaams binnenmilieubesluit is er geen eenduidig gezondheidkundig gebaseerde referentiewaarde of excess risk waarde (in geval van niet drempel-effecten) beschikbaar of kan er geen toetsingswaarde afgeleid worden waardoor het niet mogelijk is om het protocol toetsingswaarden toe te passen (De Brouwere en Cornelis, 2016).

Versillende redenen kunnen hiervan de oorzaak zijn. Bijvoorbeeld, de chemische factoren 'TVOS' (vluchtige organische stoffen), en PM_{2,5} zijn somparameters, of factoren met variabele samenstelling. Binnen het palet van elk van deze groep (bvb. TVOS) zit een breed spectrum van individuele stoffen, met een grote verscheidenheid aan toxicologische eigenschappen. Bijgevolg is het voor dergelijke somparameters niet mogelijk om een eenduidige referentiewaarde af te leiden, die beschermend is voor alle mogelijke samenstellingen van TVOS, PM_{2,5} of 'andere aldehydes'.

Nochtans biedt het meten van dergelijke somparameters een aantal voordelen: het biedt een kostenefficiënte monitoring (tegenover uitgebreide analyse van alle individuele componenten), het

vormt een beeld van globale status van de binnenlucht, het welbevinden van bewoners; en dit ook voor de componenten die niet individueel geïdentificeerd werden. Bovendien is het meten van TVOS een (zeer) courante praktijk in het binnenmilieu, en is er bijgevolg toch de nood aan referentiewaarden voor somparameters zoals TVOS, PM en andere aldehydes.

Voor deze stoffen zonder eenduidig gezondheidskundig eindpunt werd een alternatieve benadering gehanteerd die verschilt van geval tot geval (bvb. andere benadering PM_{2,5} versus TVOS).

2.5 INDICATORSTOFFEN

Voor stoffen die voorkomen in de lijst van geselecteerde chemische factoren in het Vlaams binnenmilieubesluit kunnen gezondheidskundig gebaseerde referentiewaarden of excess risk waarden (in geval van niet drempel-effecten) bestaan voor de stof op zich en/of als indicator voor een groep van verbindingen. Het gaat vaak om stoffen die een belangrijke bijdrage leveren aan de toxiciteit van het mengsel, in een belangrijke hoeveelheid aanwezig zijn in het mengsel en die in meetcampagnes reeds gemeten worden als indicator voor het mengsel.

Het protocol toetsingswaarden (De Brouwere en Cornelis, 2016) kan in dit geval toegepast worden op de stof op zich en/of op de stof als indicator voor een mengsel, een voorbeeld hiervan is benzo(a)pyreen die ook als indicator voor de polycyclische aromatische koolwaterstoffen kan beschouwd worden. Het selecteren en gebruiken van een toetsingswaarde voor de stof als indicator biedt voordelen zoals de mogelijkheid van een kostenefficiënte monitoring voor de beoordeling van het volledige mengsel waarvan de stof indicator is. Voorwaarde hiervoor is dat de stof een belangrijke bijdrage aan de toxiciteit van het mengsel heeft en het mengsel bovendien altijd een belangrijke hoeveelheid van de stof bevat. Verder kan overwogen worden om eveneens voor de stof op zich een toetsingswaarde te selecteren. Dit is zinvol wanneer de stof in het binnenmilieu aanwezig kan zijn zonder dat andere stoffen van het mengsel aanwezig zijn. Wanneer dit niet het geval is, is dit weinig zinvol vermits de gezondheidskundige toetsingswaarde ook beschermend is voor blootstelling aan de indicatorstof. Voor iedere indicatorstof zal afzonderlijk moeten geëvalueerd worden of een toetsingswaarde geselecteerd wordt voor de stof als indicator en/of de stof op zich. Het werken met een indicator voor een mengsel overkomt ook moeilijkheden in geval dat er gebrek is aan toxicologische of epidemiologische studies voor alle individuele componenten aanwezig in het mengsel. Deze kennis zouden wel nodig zijn in een stof per stof benadering, waarbij voor alle individuele componenten in het mengsel een richtwaarde zou nodig zijn.

2.6 AFRONDINGSREGELS

De richtwaarden zijn gebaseerd op bestaande gezondheidskundige toetsingswaarden, en de waarde – zoals afgerond door de instantie die ze opgesteld heeft – wordt als dusdanig overgenomen in het voorstel voor Vlaamse richtwaarden voor binnenmilieu.

De interventiewaarde werd berekend op basis van de richtwaarde en toepassing van de LOAEL/NOAEL ratio of toepassing van factor 10 voor carcinogene effecten.

Bij de berekening van de interventiewaarde wordt steeds vertrokken van de niet-afgeronde richtwaarde. Vervolgens wordt de resulterende interventiewaarde afgerond tot op 2 beduidende cijfers voor gehele getallen, en 1 beduidend cijfer voor decimalen.

3. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor 2-ethylhexanol

Volgens format 'protocol selectie gezondheidkundige toetsingswaarden (De Brouwere & Cornelis, 2016):

3.1 BLOOTSTELLINGSSITUATIE

- » Vraagstelling: gezondheidkundige afleiding van richt- en interventiewaarde voor 2-ethylhexanol in binnenlucht
- » Te gebruiken in generieke context; toe te passen op verschillende types binnenmilieus (woningen, scholen, openbare gebouwen,...); dus ook locaties waar gevoelige groepen kunnen aanwezig zijn

3.2 ALGEMENE INFORMATIE

Stof identificatie (naam, CAS nr)	2-ethylhexanol (CAS nr 104-76-7)
Datum van afleiding	November 2016
Auteur	Mirja Van Holderbeke (VITO)
Reviewer	Lieve Geerts (VITO)
Blootstellingsduur – en route	Inhalatie, chronische blootstelling
Context voor het gebruik van de richtwaarde	Generieke context; te gebruiken bij evaluatie van 2-ethylhexanolmetingen in het binnenmilieu

3.3 GETRAPT NIVEAU VAN SELECTIE

'In-depth evaluation' werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (binnenmilieubesluit).

3.4 CLASSIFICATIE VAN CARCINOGENITEIT

Geen enkele instantie heeft 2-ethylhexanol ingedeeld als carcinogeen.

Tabel 1: classificatie van carcinogeniteit voor 2-ethylhexanol volgens IARC, US EPA, EU-CLP en NTP

Agentschap	Datum	Classificatie	Bron/hyperlink
IARC		Niet opgenomen	http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classification.php (Sup 7,92,100F)
US EPA		Niet opgenomen	https://www.epa.gov/iris
EU-CLP		Niet carcinogeen, niet mutageen	https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/66567 (geen geharmoniseerde indeling voor 2-ethylhexanol)
NTP	14th RoC (2016) ⁴	Niet opgenomen	http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index-1.html

Conclusie: consistentie over de verschillende instanties dat 2-ethylhexanol niet ingedeeld is als carcinogeen; dus toetsingswaarden afleiden zodanig dat rekening gehouden wordt met:

- Niet-carcinogene effecten.

3.5 SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS RICHTWAARDEN

Onderzochte bronnen (primaire, secundaire en tertiaire bronnen uit protocol toetsingswaarden), bronnen waarvoor niet carcinogene chronische toetsingswaarden gevonden werden staan vermeld in Tabel 2:

Primaire bronnen

WHO, Air Quality Guideline:

http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69477/1/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf

http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/128169/e94535.pdf?ua=1

US EPA IRIS, Reference Concentration: <https://www.epa.gov/iris>

ATSDR, Minimal Risk Level: <https://www.atsdr.cdc.gov/mrls/mrllist.asp#39tag>

2-Ethylhexanol wordt niet besproken door WHO, EPA-IRIS en ATSDR.

Secundaire bronnen

US-EPA / Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Superfund:

<https://hhpprtv.ornl.gov/quickview/pprtv.php>

Cal EPA OEHHA Reference Exposure Level:

<http://oehha.ca.gov/air/general-info/oehha-acute-8-hour-and-chronic-reference-exposure-level-rel-summary>

<http://oehha.ca.gov/chemicals>

ANSES Valeurs toxicologiques de référence:

<https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-vtr>

<https://www.anses.fr/fr/content/liste-des-valeurs-toxicologiques-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-vtr-construites-par-l%E2%80%99anses>

Health Canada, Air Quality Guideline :

<http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/hbct-jact/index-eng.php#TC05>

⁴ 3 November 2016

2-Ethylhexanol wordt niet besproken door US-EPA, CAL EPA (OEHHA), Anses en Health Canada.

Tertiaire bronnen

RIVM, Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau Lucht : <http://www.rivm.nl/rvs/Normen>

Duitsland, Richtwerte I en II: <http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/german-committee-on-indoor-guide-values>

Anses, Valeurs toxicologiques de référence d'Air Intérieur:

<https://www.anses.fr/fr/lexique/vgai-valeurs-guides-de-lair-int%C3%A9rieur>

<https://www.anses.fr/en/content/indoor-air-quality-guidelines-iaqgs>

Index Project:

http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_exs_02.pdf

LCI (Lowest Concentration of Interest):

http://www.eu-lci.org/EU-LCI_Website/EU-LCI_Values.html

2-Ethylhexanol wordt enkel besproken in Duitsland, Richtwerte I en II en een limiet voor binnenhuisemissie vanuit bouwproducten is afgeleid door de experts van de LCI groep (in 2014; zie EU-LCI website)

3.5.1. Niet carcinogene effecten (in depth evaluation)

Tabel 2: overzicht van chronische richtwaarden 2-ethylhexanol (binnenmilieu en buitenlucht) uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen.

Instantie	Benaming	Waarde
Umweltbundesamt (2016)	Richtwerte (RW) I en II (voorlopige data, 2013)	RW II = 1 mg/m ³ RW I = 0,1 mg/m ³
LCI groep (2015)	LCI (Lowest Concentration of Interest)	300 µg/m ³

Discussie:

Umweltbundesamt (2016) heeft in 2013 voorlopige richtwaarden afgeleid voor 2-ethylhexanol, RW I en RW II, respectievelijk 1 en 0,1 mg/m³. Umweltbundesamt (2013) verwijst in de afleiding van de Richtwerte I en II naar studies van Van Thriel et al. (2003; 2005; 2007) en Kiesswetter *et al.* (2005).

In deze studies werd tijdens laboratoriumonderzoeken bij vrijwilligers het irriterende effect van 2-ethylhexanol op het ademhalingsstelsel onderzocht. Hiervoor werden 22-24 jonge mannen (gemiddelde leeftijd 23-24 jaar) gedurende 4 uren aan gemiddeld 8,54 tot 108 mg/m³ 2-ethylhexanol blootgesteld.

De concentraties waren variabel of constant, de variabele concentraties startten bij de maximale concentratie en werden binnen de 30 minuten naar de minimale concentratie gebracht en vice versa zodat 5 keer de maximale concentratie bereikt werd (bij gemiddeld 8 mg/m³: 7,5-8,6 mg/m³; bij 57 mg/m³ 7-110 mg/m³; bij 108 mg/m³ 10-230 mg/m³).

Alle vrijwilligers werden (in verschillende volgorde) blootgesteld aan alle concentraties, tussen 2 blootstellingsperiodes was een pauze van minimaal 2 dagen.

Volgende effecten werden onderzocht: ervaren van hinder, sensorische irritatie aan ogen en neus, geur, frequentie van het sluiten van de oogleden, nasale luchtweerstand, en de hoeveelheid van het neuropeptide "substantie P⁵" als indicator voor nasale chemosensorische irritatie.

Uit Kiesswetter *et al.* (2005) blijkt dat reeds bij éénmalige blootstelling gedurende 4 uur aan 54 mg/m³ 2-ethylhexanol een toename in frequentie van het sluiten van de oogleden geobserveerd kon worden. Daarom heeft het Europese Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, SCOEL, op basis van deze studie voor het eindpunt irritatie een LOAEL van 54 mg/m³ en een NOAEL van 8 mg/m³ afgeleid (ratio LOAEL/NOAEL = 54/8=6,75). De OEL (Occupational Exposure Limit) is 1 ppm (1 ppm = 5,42 mg/m³) (SCOEL, 2011). Het Umweltbundesamt volgt de redenering en heeft RW II afgeleid op basis van dezelfde LOAEL en NOAEL (voor RW I). Hierop werd een onzekerheidsfactor toegepast van 10 voor intraspecies variabiliteit (standaard wordt 5 gebruikt bij irriterende stoffen), vermits de vrijwilligers bij aanvang van de studie zelf moesten aangeven of ze al dan niet gevoelig zijn aan chemicaliën (subjectief). Een extra factor voor kinderen werd niet toegepast vermits er geen aanwijzingen zijn dat kinderen extra gevoelig zijn voor irritatie. Gedurende de 4 uur durende blootstelling werd geen duidelijke versterking van de effecten waargenomen met toenemende blootstellingsduur, dit wordt tevens bevestigd door subchronische dierproefstudies op ratten. Om deze redenen wordt geen extrapolatie uitgevoerd van 4 uur per dag naar 24 uur per dag en 7 dagen per week. Wel wordt een factor 6 toegepast voor de extrapolatie van subacuut naar chronisch. Omwille van deze onzekerheid beschouwt de werkgroep die de RW afgeleid heeft, de waarde als voorlopig en niet als definitief. De resulterende RW I en RW II zijn respectievelijk 0,12 mg/m³ (afgerond naar 0,1 mg/m³) en 0,9 mg/m³ (afgerond naar 1 mg/m³). De resultaten van deze studie werden door het Umweltbundesamt vergeleken met resultaten uit dierproefstudies bij ratten die gedurende 90 dagen blootgesteld werden (Klimisch *et al.*, 1998). Uit deze studie kon enkel een NOAEL afgeleid worden vermits bij de hoogste concentratie waaraan de dieren blootgesteld werden (638 mg/m³) geen effecten geobserveerd werden. Omrekening naar continue blootstelling (x 6/24 x 5/7) en rekening houdend met onzekerheidsfactoren voor interspecies variatie (2,5), intraspecies variatie (10) en gevoelige groepen (kinderen, 2), wordt een RW I van 1 mg/m³ bekomen. Berekening op basis van een andere dierproefstudie (Hellwig & Jäckh, 1997) op ontwikkelingstoxiciteit bij ratten resulteert in een RW II van 23 mg/m³ en een RW I van 5 mg/m³; deze waarden worden niet weerhouden door het Umweltbundesamt. De RW afgeleid op basis van de humane blootstellingsstudie liggen 10-50 keer lager dan deze van de dierproefstudies. Hoewel de humane studie afgeleid is op basis van acute testen, toont deze selectief de gevoeligheid van de mens aan voor irritatie-effecten volgend op blootstelling aan 2-ethylhexanol.

De LCI-waarde (Lowest Concentration of Interest) voor de evaluatie van emissies uit bouwproducten (EU-LCI) bedraagt 300 µg/m³ (EU-LCI, 2015). In tegenstelling tot de stoffen die door EU-JRC (2013) gepubliceerd zijn, is de achtergrond van EU-LCI waardes die in de periode 2014-2016 afgeleid zijn nog niet gepubliceerd (enkel de waardes zijn gepubliceerd, niet de achtergrond). Bijgevolg kon de achtergrond niet achterhaald worden.

Besluit:

Umweltbundesamt heeft voorlopige RW I en II waarden afgeleid op basis van recente humane studies. Andere instanties zoals WHO, EPA en ATSDR hebben geen richtwaarden afgeleid voor 2-

⁵ Substantie P (beter bekend onder de Engelse naam substance P) is een neuropeptide en een neurotransmitter. Het bestaat uit elf aminozuren. Substantie P is betrokken bij een aantal processen in het centraal zenuwstelsel, zoals stemmingstoornissen, angst, stress, neurogenese, neurotoxiciteit, misselijkheid en overgeven. Ook is het betrokken bij het transport van pijnprikkels van de perifere zenuwen naar het centraal zenuwstelsel.
https://nl.wikipedia.org/wiki/Substantie_P

ethylhexanol, en de onderbouwing van de LCI-waarde is niet publiek beschikbaar. Daarom nemen we de richtwaarde over zoals afgeleid door Umweltbundesamt (2013).

3.5.2. Carcinogene effecten (diepte analyse)

Niet van toepassing

3.5.3. Integratie: niet carcinogene en carcinogene effecten

Besluit: voorstel richtwaarde 2-ethylhexanol binnenmilieu (niet-carcinogene effecten) = 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (chronisch) (basis: RWII, Umweltbundesamt 2016)

3.6. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS INTERVENTIEWAARDEN

Procedure: richtwaarde, vermenigvuldigd met de ratio LAOEL/NOAEL (zie algemene procedure afleiden interventiewaarde)

Richtwaarde (niet afgerond) = 120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

NOAEL = 8 mg/m^3 (Kiesswetter, 2005)

LOAEL waarde = 54 mg/m^3 (Kiesswetter, 2005)

Ratio LOAEL/NOAEL : 6,75

Besluit: voorstel interventiewaarde 2-ethylhexanol binnenmilieu = 810 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (basis: niet-afgeronde richtwaarde en een LOAEL/NOAEL ratio van 6,75)

LITERATUURLIJST

- De Brouwere, K. & Cornelis, C. (2016) Protocol for the selection of health-based reference values (RV). VITO.
- EU-LCI (2015) EU-LCI Master list.
- Hellwig, J. & Jäckh, R. (1997) Differential prenatal toxicity of one straight-chain and five branched-chain primary alcohols in rats. *Food Chem Toxicol*, 35, 489–500.
- Kiesswetter, E., van Thriel, C., Schäper, M., Blaszkewicz, M. & Seeber, A. (2005) Eye blinks as indicator for sensory irritation during constant and peak exposures to 2-ethylhexanol. *Environ Toxicol Pharmacol.*, 19, 531-541.
- Klimisch, H., Deckardt, K., Gembardt, C. & Hildebrand, B. (1998) Subchronic inhalation toxicity study of 2-ethylhexanol vapour in rats. *Food Chem Toxicol*, 36, 165-168.
- SCOEL (2011) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-ethylhexanol SCOEL/SUM/.
- Umweltbundesamt (2013) Richtwerte für 2-Ethylhexanol in der Innenraumluft. *Bundesgesundheitsbl*, 56, 590-599.
- Umweltbundesamt (2016) Richtwerte I und II für Stoffe der Innenraumluft.
- Van Thriel, C., Kiesswetter, E., Schäper, M., Blaszkewicz, M., Golka, K., Jurans, S., Kleinbeck, S. & Seeber, A. (2007) From neurotoxic to chemosensory effects: new insights on acute solvent neurotoxicity exemplified by acute effects of 2- ethylhexanol. *Neurotoxicology*, 28, 347-355.
- Van Thriel, C., Kiesswetter, E., Schäper, M., Blaszkewicz, M., Golka, K. & Seeber, A. (2005) An integrative approach considering acute symptoms and intensity ratings of chemosensory sensations during experimental exposures. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 19, 589-598.
- Van Thriel, C., Seeber, A., Kiesswetter, E., Blaszkewicz, M., Golka, K. & Wiesmüller, G. (2003) Physiological and psychological approaches to chemosensory effects of solvents. *Toxicol Lett*, 140-141, 261-271.

4. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor acetaldehyde

Volgens format 'protocol selectie gezondheidkundige toetsingswaarden (De Brouwere & Cornelis, 2016):

4.1. BLOOTSTELLINGSSITUATIE

- » Vraagstelling: gezondheidkundige afleiding van richt – en interventiewaarde voor acetaldehyde in binnenlucht
- » Te gebruiken in generieke context; toe te passen op verschillende types binnenmilieus (woningen, scholen, openbare gebouwen,...); dus ook locaties waar gevoelige groepen kunnen aanwezig zijn

4.2. ALGEMENE INFORMATIE

Stof identificatie (naam, CAS nr)	Acetaldehyde(CAS nr 75-07-0)
Datum van afleiding	November 2016
Auteur	Mirja Van Holderbeke (VITO)
Reviewer	Katleen De Brouwere (VITO)
Blootstellingsduur – en route	Inhalatie, chronische blootstelling
Context voor het gebruik van de richtwaarde	Generieke context; te gebruiken bij evaluatie van acetaldehydemetingen in het binnenmilieu

4.3. GETRAPPT NIVEAU VAN SELECTIE

'In-depth evaluation' werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (binnenmilieubesluit).

4.4. CLASSIFICATIE VAN CARCINOGENITEIT

Tabel 3: classificatie van carcinogeniteit voor acetaldehyde volgens IARC, US EPA, EU-CLP en NTP

Agentschap	Datum	Classificatie	Bron/hyperlink
IARC	1999	Group 2B Possibly carcinogenic to humans	http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/la_test_classif.php (36, Sup 7, 71)
US EPA	1988	Group B2: Probable human carcinogen - based on sufficient evidence of carcinogenicity in animals	https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLandi ng.cfm?substance_nmbr=290
EU-CLP	CLP00 ⁶	Carcinogen Cat. 2: (H351) suspected human carcinogen	https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/10100
NTP	6th RoC (1991)	Reasonably Anticipated To Be Human Carcinogen	http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index-1.html http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/acetaldehyde.pdf

Conclusie: consistentie over de verschillende instanties dat acetaldehyde (mogelijk) carcinogeen is; dus toetsingswaarden afleiden zodanig dat rekening gehouden wordt met:

- Carcinogene effecten;
- Niet-carcinogene effecten.

4.5. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS RICHTWAARDEN

Onderzochte bronnen (primaire, secundaire en tertiaire bronnen uit protocol toetsingswaarden), bronnen waarvoor niet carcinogene chronische toetsingswaarden gevonden werden staan vermeld in Tabel 2, bronnen waarvoor carcinogene toetsingswaarden gevonden werden in Tabel 5 geeft een overzicht van carcinogene toetsingswaarden voor chronische blootstelling aan acetaldehyde.

Tabel 5:

Primaire bronnen

WHO, Air Quality Guideline:

http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69477/1/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf

http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/128169/e94535.pdf?ua=1

US EPA IRIS, Reference Concentration, inhalation unit risk:

https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0290_summary.pdf

ATSDR, Minimal Risk Level:

<https://www.atsdr.cdc.gov/mrls/mrlslist.asp#39tag>

<http://www.atsdr.cdc.gov/substances/index.asp>

⁶ 2008

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor acetaldehyde

Acetaldehyde wordt niet besproken in de geraadpleegde bronnen van WHO en ATSDR, wel door US EPA IRIS.

Secundaire bronnen

US-EPA / Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Superfund:

<https://hhpprtv.ornl.gov/quickview/pprtv.php>

Cal EPA OEHHA Reference Exposure Level (REL) en inhalation unit risk:

<http://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/appendixb.pdf>

<http://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/appendixd1final.pdf>

<http://oehha.ca.gov/chemicals/acetaldehyde>

ANSES Valeurs toxicologiques de référence:

<https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-vtr>

Health Canada, Air Quality Guideline :

<http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php>

http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl2-lsp2/guidance_values.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl2-lsp2/acetaldehyde/acetaldehyde_fin-eng.pdf

Acetaldehyde wordt niet besproken in de geraadpleegde bronnen van Anses en US EPA, wel door Cal EPA OEHHA en Health Canada.

Tertiaire bronnen

RIVM, Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau Lucht :

<http://www.rivm.nl/rvs/Normen>

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>

RIVM, richtlijnen binnenmilieu in Nederland :

http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2008/februari/Health_based_guideline_values_for_the_indoor_environment

Duitsland, Richtwerte I en II:

<http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/german-committee-on-indoor-guide-values>

Anses, Valeurs toxicologiques de référence d'Air Intérieur:

<https://www.anses.fr/fr/lexique/vgai-valeurs-guides-de-lair-int%C3%A9rieur>

<https://www.anses.fr/en/content/indoor-air-quality-guidelines-iaqgs>

<https://www.anses.fr/en/content/indoor-air-quality-anses-proposes-two-guideline-values-acetaldehyde>

Index Project :

http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_exs_02.pdf

Acetaldehyde wordt niet besproken in RIVM, wel in de geraadpleegde bronnen van Duitsland (Umweltbundesamt), Anses en het INDEX project.

4.5.1. Niet carcinogene effecten (in depth evaluation)

In Tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de toetsingswaarden voor acetaldehyde in binnen- en buitenmilieu, gebaseerd op niet-carcinogene effecten.

Tabel 4: overzicht van chronische richtwaarden acetaldehyde(binnenmilieu en buitenlucht) uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen.

Instantie	Benaming	Waarde
EPA IRIS (1991)	Reference Concentration (RfC)	9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
OEHHA (2008)	Reference Exposure Level (REL)	Chronisch: 140 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 8-uur: 300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Acuut: 470 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Health Canada (2004)	Tolerable Concentration (TC) inhalation	390 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Umweltbundesamt (2013)	Richtwerte (RW)	RW II= 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ RW I = 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Anses (2014)	Valeurs Guides de qualité d'air intérieur (VGAI)	Lange termijn: 160 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (jaarbasis) Korte termijn: 3000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (uurbasis)

WHO (2000) en WHO (2010) hebben geen (I)AQG ((Indoor) Air Quality Guideline) afgeleid voor acetaldehyde omdat de gegevens onzeker zijn of niet voldoen voor het afleiden van richtlijnen. Anses verwijst naar een toetsingswaarde van WHO uit 1995, maar geeft geen numerieke waarde (zie verder bij de beschrijving van Anses). ATSDR heeft geen MRL (Minimal Risk Level) afgeleid voor acetaldehyde.

EPA IRIS (1991) heeft een Reference Concentration (RfC) voor acetaldehyde afgeleid van 9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. EPA IRIS baseert zich hiervoor op 2 korte termijn inhalatie studies op Wistar ratten, Appelman *et al.* (1982) en Appelman *et al.* (1986), beide studies worden hieronder kort toegelicht. Hoewel deze studies kortlopend zijn, zijn de effecten consistent met de pathologie geobserveerd in langlopende (chronische) studies.

Appelman *et al.* (1982) heeft Wistar ratten (10 per geslacht en per groep) gedurende 6 uren per dag, 5 dagen per week en 4 weken blootgesteld aan 0, 400, 1000, 2200 of 5000 ppm acetaldehyde (0, 728, 1820, 4004 en 9100 mg/m^3 of 0, 130, 325, 715 en 1625 mg/m^3 wanneer aangepast aan de blootstellingsduur). Bloed, urine, nieren, longen, lever, milt, luchtpijp, strottenhoofd, en neusholte werden onderzocht (gewogen en/of microscopisch onderzocht en/of geanalyseerd) en vergeleken met deze van een controlegroep. Bij alle concentraties werden effecten waargenomen (de ergste bij de hoogste concentraties), en de LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) van 728 mg/m^3 (of 130 mg/m^3 gecorrigeerd voor blootstellingsduur) werd bepaald op basis van degeneratieve veranderingen waargenomen in het reukepitheel. De LOAEL_{HEC}, gebaseerd op ademhoeveelheden voor vrouwelijke ratten, bedraagt 16,9 mg/m^3 .

Vervolgens heeft Appelman *et al.* (1986) een nieuwe studie uitgevoerd, op lagere testdosissen acetaldehyde, om een NOAEL te kunnen identificeren:

Appelman *et al.* (1986) heeft 2 inhalatie studies uitgevoerd op Wistar ratten (10 per groep) waarbij deze gedurende 6 uur per dag, 5 dagen per week en 4 weken blootgesteld werden aan 0, 150 en 500 ppm⁷ (0, 273 en 910 mg/m³ respectievelijk) acetaldehyde. Eén Groep proefdieren werd continu blootgesteld, een andere groep werd met een onderbreking van 1,5 uur blootgesteld (voor en na 3 uur blootstelling) en voor een derde groep werd de blootstelling meerdere keren onderbroken om zo piekblootstelling te testen (4 pieken bij 6-voudige basisconcentratie). Urinestalen werden verzameld, spoelvlloeistof van de longen werd getest en microscopisch onderzoek werd uitgevoerd op de neusholte, strottenhoofd en de luchtpijp en pulmonaire lobben. Deze gegevens werden vergeleken met gegevens van een controlegroep. Continue en eenmalig onderbroken blootstelling aan 910 mg/m³ gaf geen zichtbare effecten bij deze concentratie, piekblootstelling echter veroorzaakte irritatie. Blootstelling aan 910 mg/m³ resulteerde ook in een lager lichaamsgewicht, afwijkende resultaten in het longvocht en degeneratie van het reukepitheel in 1 of meerdere blootgestelde groepen. Geen van deze effecten werd waargenomen bij een blootstelling aan 273 mg/m³, daarom werd deze als NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) gekozen. Rekening houdend met extrapolatie van de blootstellingsduur naar continu is de NOAEL_{ADJ} 47,75 mg/m³ (6 uren per dag, 5 dagen per week). De NOAEL_{HEC} (Human Equivalent Concentration) bedraagt 8,7 mg/m³ en wordt berekend door NOAEL_{ADJ} te vermenigvuldigen met 0,18, een factor die berekend wordt als (ademvolume/oppervlakte van de extrathoracale regio)_{rat} / (ademvolume/oppervlakte van de extrathoracale regio)_{mens}.

Volgende onzekerheidsfactoren werden toegepast op de NOAEL_{HEC} (8,7 mg/m³): 10 voor gevoelige humane populaties, 10 voor onzekerheid in de interspecies extrapolatie en de onvolledigheid van de databank en 10 voor extrapolatie van subchronisch naar chronisch, wat resulteert in een totale onzekerheidsfactor van 1000 en dus een RfC van 9 µg/m³ voor chronische blootstelling aan acetaldehyde. Vermits het aantal dieren in de sleutelstudies voldoende hoog was, een NOAEL en LOAEL geïdentificeerd zijn, de blootstellingsduur kort en slechts 1 soort dier getest werd is het vertrouwen van EPA IRIS in de studie gemiddeld. Het vertrouwen in de databank is laag bij gebrek aan chronische data voor de NOAEL en de afwezigheid van informatie over reproductieve en ontwikkelingsstoornissen, bijgevolg is het vertrouwen in de RfC eveneens laag.

OEHHA (2008) heeft een chronische Reference Exposure Limit (REL) afgeleid voor acetaldehyde van 140 µg/m³ (80 ppb). Subchronische en chronische blootstelling aan acetaldehyde veroorzaakt ontsteking en schade aan de luchtwegen (bijvoorbeeld laesies⁸ waaronder hyperplasie⁹ en metaplasie¹⁰ van het neusslijmvlies). Blootstelling aan acetaldehyde, zoals in experimenteel dieronderzoek, veroorzaakt histopathologische veranderingen (inclusief degeneratie, hyperplasie en metaplasie) in de neus, het strottenhoofd en de luchtpijp. Effecten op ratten en hamsters na chronische blootstelling via inhalatie zijn onder andere verhoogde sterfte en groeivertraging. OEHHA gebruikt degeneratie, inflammatie en hyperplasie van het neusslijmvlies bij ratten als basis voor de 8-ur en chronische REL. Kinderen, vooral deze die aan astma lijden, zijn gevoeliger dan volwassenen voor astmasymptomen en problemen met de longfunctie dan volwassenen. OEHHA heeft geen geschikte studie gevonden voor chronische humane blootstelling, om deze reden is de REL afgeleid op basis van dierproefstudies. Acetaldehyde kan endogeen gevormd worden na inname van voeding en ethanol consumptie. Hierdoor kunnen bepaalde bevolkingsgroepen een hoger risico hebben op

⁷ 1 ppm acetaldehyde = 1,82 mg/m³ acetaldehyde bij 25°C en 760 mm Hg

⁸ beschadiging van het weefsel in een organisme <https://nl.wikipedia.org/wiki/Laesie>

⁹ vergroting van een bepaald orgaan of weefsel als gevolg van een abnormaal hoge celdeling <https://nl.wikipedia.org/wiki/Hyperplasie>

¹⁰ de reversibele verandering van het ene celtyp naar het andere celtyp op een plaats waar dat normaal niet voorkomt <https://nl.wikipedia.org/wiki/Metaplasie>

chronische blootstelling omwille van alcoholisme, frequent drinken of rookgedrag. Voor de afleiding van de REL baseert OEHHA zich op Appelman *et al.* (1982) en Appelman *et al.* (1986).

De afleiding wordt gesteund door de studies van Woutersen and Appelman (1984), Saldiva *et al.* (1985), Woutersen *et al.* (1986) en Woutersen and Feron (1987), waaronder een 28 maanden chronische studie bij ratten. De sleutelstudies zijn dezelfde als deze gekozen door EPA IRIS (1991). Degeneratie van het reukepitheel was het meest gevoelige eindpunt. De NOAEL bepaald uit deze studies bedraagt 270 mg/m^3 , de LOAEL 720 mg/m^3 . De chronische REL is gebaseerd op een benchmark concentratie analyse gebruik makend van continue polynoom en Hill-modellen. Hieruit werden de 3 best passende modellen geselecteerd als BMC_{05}^{11} (gemiddeld en standaarddeviatie van $99 \pm 1,20 \text{ ppm}$, 178 mg/m^3). OEHHA heeft een dosimetrische correctiefactor toegepast van 1,36 gebaseerd op een PBPK (fysiologisch gebaseerd farmacokinetisch) model voor acetaldehyde, de $\text{NOAEL}_{\text{HEC}}$ bedraagt $242,1 \text{ mg/m}^3$ ($= 99 \times 1,36 = 134,6 \text{ ppm}$). Extrapolatie naar continue blootstelling geeft $43,2 \text{ mg/m}^3$ (6 uur/dag, 5 dagen per week). OEHHA heeft hierop onzekerheidsfactoren toegepast van vierkantswortel 10 ($\sqrt{10}$) voor gebruik van subchronische data, $\sqrt{10}^{12}$ voor interspeciesvariatie, $\sqrt{10}$ voor intra-individuele toxicokinetische variatie en 10 voor de mogelijk grotere gevoeligheid van kinderen en astmalijders, wat de totale onzekerheidsfactor op 300 brengt. De chronische REL met eindpunt degeneratie van het reukepitheel op basis van dierproefstudies bij ratten bedraagt $140 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. Sterke punten van deze afleiding zijn volgens OEHHA het gebruik van een goed uitgevoerde blootstellingsstudie met histopathologische analyse en onafhankelijke studies die vergelijkbare sleuteleffecten (nasale laesie) vertonen bij proefdieren. Onzekerheden zijn het gebrek aan adequate chronische inhalatie dosis-respons gegevens bij volwassenen en kinderen, en onvoldoende chronische dierproefstudies (om deze reden werden sub-chronische studies gebruikt).

Health Canada (2000); (2004) heeft een Tolerable Concentration (TC) van $390 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ afgeleid voor acetaldehyde. Voor de afleiding baseert Health Canada zich net zoals EPA IRIS en OEHHA op Appelman *et al.* (1982) en Appelman *et al.* (1986). Health Canada maakt gebruik van de Benchmark Concentration (BMC) voor degeneratie van het reukepitheel. Gebruik makend van het computerprogramma TRESH, kan een BMC_{05} (de concentratie die overeenkomt met 5% stijging van nasale laesie) van 357 mg/m^3 berekend worden met de ondergrens op het 95% confidentielimiet op 218 mg/m^3 voor mannelijke en 445 mg/m^3 , respectievelijk 17 mg/m^3 voor vrouwelijke ratten. Mannelijke ratten zijn het meest gevoelig aan nasale laesie en daarom wordt de 218 mg/m^3 verder meegenomen in de berekeningen van de TC. Hierbij wordt rekening gehouden met extrapolatie naar continu (6 op 24 uren en 5 op 7 dagen) en een totale onzekerheidsfactor van 100 (10 voor intraspeciesvariatie en 10 voor interspeciesvariatie), wat resulteert in $390 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. De waarde voor interspecies variatie beschouwt Health Canada als conservatief vermits – door de grotere penetratie van ingeademde gassen naar lager gelegen delen van de luchtwegen in knaagdieren versus mensen-acetaldehyde verdeeld wordt over een groter oppervlak. Er wordt geen onzekerheidsfactor toegepast voor beperkingen in de databank, zoals gebrek aan geschikte studies met betrekking tot ontwikkeling of reproductie vermits een TC gebaseerd op het kritisch effect op de plaats waar de stof het lichaam binnenkomt, waarschijnlijk beschermend is voor systemische effecten. Vermits er geen aanwijzing is dat ernst van de kritische effecten toeneemt met de blootstellingsduur, is geen extra onzekerheidsfactor toegepast voor het gebruik van een korte-termijn studie als basis voor de TC. Deze TC is vergelijkbaar met een TC die bekomen wordt wanneer de NOAEL van 270 mg/m^3 als vertrekpunt gebruikt zou worden. Extrapolatie van de NOAEL naar continu (6 op 24 uren en 5 op 7 dagen) en een onzekerheidsfactor van 100 resulteert in $490 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. Wanneer de TC's afgeleid door

¹¹ Benchmark concentratie met 5% respons

¹² Vierkantswortel

Health Canada vergeleken worden met de beperkt beschikbare humane studies, zijn deze twee grootteordes lager dan de drempel voor sensorische irritatie bij mensen van 45 mg/m^3 (Silverman *et al.*, 1946).

Anses (2014) stelt in een uitgebreid rapport een chronische Valeurs Guides de qualité d'air intérieur (VGAI) voor van $160 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. Anses heeft deze waarde zelf afgeleid vermits de toetsingswaarden afgeleid door EPA IRIS, Health Canada, OEHHA en WHO (1995) niet weerhouden werden omdat ze gebaseerd zijn op subacute blootstellingsstudies terwijl studie(s) met meer langdurige blootstelling beschikbaar zijn.

Anses heeft 3 mogelijke sleutelstudies weerhouden om een chronische VGAI waarde af te leiden, Woutersen and Appelman (1984); (1986) en Dorman *et al.* (2008). De 2 studies van Appelmans die een blootstellingsduur van 4 weken beschrijven werden uiteindelijk niet weerhouden, de studie van Dorman waarin ratten gedurende 16 weken blootgesteld werden werd gebruikt voor de verdere evaluatie. In de studie van Dorman *et al.* werden mannelijke F-344 ratten van 8 weken oud, gevoed met de hoeveelheid voedsel die ze zelf wensten (*ad libitum*), blootgesteld aan 0, 50, 150, 500 en 1500 ppm acetaldehyde ($0, 90, 270, 900, 2700 \text{ mg/m}^3$) (60 ratten per dosisgroep) en onderzocht op verschillende tijdsintervallen (4, 9, 14, 30 en 65 dagen na blootstelling, 12 dieren per tijdstip). Er werden geen gevallen van overlijden of verlies in gewicht geobserveerd, noch was er een significant gewichtsverschil tussen de proefdieren op het einde van de studie. De dieren blootgesteld aan 900 en 2700 mg/m^3 vertoonden verschillende effecten ter hoogte van het ademhalings- en reukepitheel zoals metaplasie en hyperplasie, er werden geen duidelijke effecten waargenomen ter hoogte van de longen of luchtpijp. Histopathologisch onderzoek van het reukepitheel toonde bovendien effecten bij de groep blootgesteld aan 270 mg/m^3 . Anses heeft op basis van deze studie een NOAEL van 90 mg/m^3 weerhouden. Anses heeft hieruit een $\text{NOAEL}_{\text{HEC}}$ van 12 mg/m^3 berekend rekening houdend met de verhoudingen van ademvolume en oppervlakte van de extra-thoracale regio tussen rat en mens. Een onzekerheidsfactor van 75 werd toegepast op de $\text{NOAEL}_{\text{HEC}}$, deze is samengesteld uit een interspecies factor (2,5), een intraspecies factor (10) en een factor voor subchronische naar chronische blootstelling (3). Anses erkent het carcinogene vermogen van acetaldehyde, maar stelt dat plaatselijke effecten zoals irritatie van de neusholte voorlopers zijn van ernstigere gevolgen zoals kanker. Toetsingswaarden die beschermen tegen langdurige irritatie beschermen bijgevolg ook tegen kanker van de neusholte. Ook stelt Anses dat geen recente (enkel oude) studies beschikbaar zijn die het kankerinducerende effect van acetaldehyde onderzocht hebben. Anses beschouwt acetaldehyde als mogelijk genotoxisch carcinogeen en, hoewel minder goed gedocumenteerd dan voor formaldehyde, als kankerverwekkend met drempel.

Umweltbundesamt (2013) heeft Richtwerte (RW) I en II afgeleid voor acetaldehyde van respectievelijk 100 en $1000 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. Acetaldehyde wordt volgens EC richtlijn 1272/2008 in de categorie 'mogelijk carcinogene effecten' ingedeeld, maar niet als genotoxisch beschouwd. De 'Arbeitsstoff-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft' beschouwt het kankerverwekkende vermogen van acetaldehyde als zodanig beperkt dat mits inachtneming van de MAK waarde (91 mg/m^3) geen noemenswaardige bijdrage tot het systemisch kankerrisico voor mensen te verwachten is. Voor de afleiding gaat het Umweltbundesamt ervan uit dat de chronische lokale cytotoxische weefselbeschadigingen een voorwaarde zijn voor het ontstaan van tumoren in het neusslijmvlies van ratten. Er wordt echter op gewezen dat het onvoldoende duidelijk is of bij concentraties die geen cytotoxische effecten tonen, met de vorming van DNA-adducten en lokale genotoxische effecten moet rekening gehouden worden. Voor de afleiding van RW II wordt vertrokken van een LOAEL, voor acetaldehyde wordt de subchronische blootstelling aan 270 mg/m^3

(Dorman *et al.*, 2008) bij ratten en de hieruit volgende degeneratie en vacuolen in het olfactorische¹³ neusepitheel met een verlies aan olfactorische zenuwcellen als kritisch effect beschouwd.

Bij deze concentratie is het effect minimaal, neemt weinig of niet toe met de tijd en ook bij een hogere concentratie zijn de effecten nog beperkt. In de sleutelstudie werden enkel mannelijk ratten onderzocht, maar vermits het hierbij onspecifieke cytotoxische veranderingen betreft, verwacht het Umweltbundesamt geen geslachtsspecifieke veranderingen. De LOAEL wordt geëxtrapoleerd naar continue blootstelling (6 op 24 uren, 5 op 7 dagen) tot een LOAEL_{ADJ} van 48 mg/m³. Vermits ratten in vergelijking tot mensen meer door de neus ademen en een verhoudingsgewijs grotere neusepitheeloppervlakte hebben, wordt de interspecies onzekerheidsfactor op 1 gehouden. Verder worden nog een onzekerheidsfactor van 2 voor extrapolatie van subchronisch naar chronisch, 10 voor interindividuele variabiliteit en 2 voor de gevoeligere fysiologie van kinderen (hogere ademhalingsnelheid dan volwassenen) toegepast, wat de totale onzekerheidsfactor op 40 brengt. Hiermee kan een richtwaarde van 1,2 mg/m³, of afgerond 1 mg/m³ berekend worden. Voor RW I zou volgens het geactualiseerde basisschema voor afleiden van RW, kunnen vertrokken worden van een NOAEL van 90 mg/m³ (Dorman *et al.*, 2008), identiek aan deze gebruikt door Anses. Hieruit zou – mits toepassen van een onzekerheidsfactor van 40 en extrapolatie naar continu – een waarde van 400 µg/m³ kunnen berekend worden. Omwille van de onzekerheid met betrekking tot het belang van de vorming van DNA-Protein-Crosslinks wordt er echter voor gekozen om een factor 10 te gebruiken ten opzichte van RW II, en is de RW I bijgevolg 100 µg/m³.

Het INDEX project (EC-JRC, 2005) beschouwt acetaldehyde niet als een prioritaire stof, maar bespreekt beknopt de afleiding van richtwaarden door verschillende instanties. Het kritische effect volgend op inhalatoire blootstelling is irritatie van de ogen (aangetoond na eenmalige blootstelling aan 360 mg/m³) en de bovenste luchtwegen met mogelijk chronische weefselschade en ontsteking van de luchtwegen volgend op de lange termijn blootstelling. Deze inflammatoire veranderingen gaan samen met tumorvorming in de neus bij dierproeven. Men vermoedt dat tumorvorming ontstaat uit de aanhoudende irritatie en ontsteking van het neusepitheel welke samen gaan met cellulaire ontwikkeling. Een dergelijk mechanisme is in overeenstemming met een drempelwaarde voor tumorvorming en voorkomen van lokale weefselschade en ontsteking kan waarschijnlijk elk risico op tumorvorming vermijden. Er is geen informatie beschikbaar over chronische weefselontstekingen bij de mens, enkel gegevens over irritatie. Naast de afleidingen gemaakt door EPA IRIS en Health Canada bespreekt het INDEX project ook WHO (1995) waarin een Tolerable concentration (TC) van 300 µg/m³ afgeleid werd voor niet-kankereffecten op basis van Appelman *et al.* (1986) en een concentratie van 11-65 µg/m³ voor een extra levenslang kankerrisico van 1:100.000, gebaseerd op een lineair getrappt model toegepast op data van Woutersen *et al.* (1986). Hierbij wordt gewezen op het feit dat het kankerrisico bij reële concentraties in het milieu waarschijnlijk veel lager en mogelijk nul is. Volgens Umweltbundesamt (2013) is WHO (1995) verouderd en voldoet deze niet meer aan de actuele kennis met betrekking tot acetaldehyde. Tot slot wordt ook kort OEHHA (1993) aangehaald waarin een REL van 9 µg/m³ vermeld wordt met als toxicologisch eindpunt het ademhalingsstelsel.

Discussie:

Verschiede instanties hebben een niet carcinogene chronische toetsingswaarde afgeleid voor acetaldehyde (9-160 µg/m³). Alle toetsingswaarden zijn gebaseerd op de kritische effecten irritatie van de bovenste luchtwegen en neusholte bij proefdieren. EPA IRIS (1991), Health Canada (2004) en

¹³ reukzin

OEHHA (2008) hebben hun afleiding gebaseerd op studies van Appelman *et al.* (1986) en Appelman *et al.* (1982). Hoewel EPA IRIS, Health Canada en OEHHA vertrekken van dezelfde sleutelstudie, komen ze tot vrij uiteenlopende toetsingswaarden. De verschillen zijn te wijten aan enerzijds verschillende keuzes in het POD (point of departure), nl. gebruik van een NOAEL versus een BMC0.5 waarde, en anderzijds aan het verschil in waarden voor de onzekerheidsfactoren.

Umweltbundesamt (2013) en Anses (2014) hebben de meer recente studie van Dorman *et al.* (2008) gebruikt voor hun afleiding. Zowel Dorman als Appelman hebben effecten volgend op inhalatie van acetaldehyde op ratten bestudeerd, maar Appelman heeft de dieren gedurende 4 weken (subacuut) blootgesteld en Dorman gedurende 16 weken (sub-chronisch). De studie van Dorman was nog niet beschikbaar tijdens de afleidingen van EPA IRIS en Health Canada, echter wel tijdens de afleiding van OEHHA. OEHHA geeft de voorkeur aan data van Appelman vermits deze een benchmark berekening mogelijk maken (Umweltbundesamt, 2013). We volgen de redenering van Umweltbundesamt (2013) en Anses (2014) dat de toetsingswaarde voor chronische inhalatie bij voorkeur gebaseerd is op een langdurige blootstellingsstudie.

Anses heeft op basis van Dorman *et al.* (2008) een NOAEL van 90 mg/m³ weerhouden, Umweltbundesamt (2013) heeft de LOAEL van 270 mg/m³ gebruikt als vertrekpunt voor de afleiding voor de RW II en vervolgens ook RW I (RW I = RW II/10). Anses heeft rekening gehouden met de verhoudingen van ademvolume en oppervlakte van de extra-thoracale regio tussen rat en mens, en vervolgens nog een totale onzekerheidsfactor van 75 (2,5 voor interspecies, 10 voor intraspecies, 3 voor subchronische naar chronische blootstelling) toegepast. Umweltbundesamt heeft de LOAEL geëxtrapoleerd naar continue blootstelling en een totale onzekerheidsfactor van 40 toegepast (1 voor interspecies, 10 voor intraspecies, 2 voor subchronische naar chronische blootstelling en 2 voor gevoelige groepen). De resulterende toetsingswaarden 160 µg/m³ (Anses) en 100 µg/m³ (Umweltbundesamt RW I) hebben dezelfde grootteorde. We geven er de voorkeur aan om de richtwaarde af te leiden op basis van de NOAEL in plaats van een LOAEL, en rekening te houden met een omrekening van rat naar mens op basis van ademvolume en oppervlakte van de extra-thoracale regio, zoals uitgevoerd door Anses. Umweltbundesamt heeft de afleiding op basis van de NOAEL ook gemaakt, maar dit resulteerde in een minder strenge RW I dan deze afgeleid door Anses omwille van de toegepaste onzekerheidsfactoren. Umweltbundesamt heeft er dan ook voor gekozen om RW I af te leiden van RW II (en dus van de LOAEL).

Besluit:

We stellen voor om de richtwaarde 160 µg/m³ zoals afgeleid door Anses (2014) over te nemen. Deze is volgens Anses ook beschermend voor carcinogene effecten in de neusholte.

4.5.2. Carcinogene effecten (diepte analyse)

Tabel 5 geeft een overzicht van carcinogene toetsingswaarden voor chronische blootstelling aan acetaldehyde.

Tabel 5: overzicht van toetsingswaarden voor carcinogene effecten voor inhalatie van acetaldehyde (binnenmilieu en buitenlucht) uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen.

Instantie	Benaming	Waarde
EPA IRIS (1991)	inhalatie eenheidsrisico	$2,2 \times 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 0,45 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ bij 1:1.000.000 extra kankerrisico
OEHHA (2009) (OEHHA, 1993)	inhalatie eenheidsrisico	$2,7 \times 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 0,37 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ bij 1:1.000.000 extra kankerrisico
Health Canada (2004)	Tumorigenic Concentration (TC ₀₅) / 50.000	1,72 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ bij 1:1.000.000 extra kankerrisico

EPA IRIS (1991) heeft een inhalatie eenheidsrisico voor acetaldehyde afgeleid van $2,2 \times 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ gebaseerd op een toename van nasale tumoren bij mannelijke en vrouwelijke ($1,6 \times 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$) ratten en tumoren in het strottenhoofd bij mannelijke en vrouwelijke hamsters na inhalatie. Er is slechts 1 epidemiologische studie (Bittersohl, 1974) beschikbaar die acetaldehydeblootstelling en mogelijke kankereffecten onderzocht heeft, deze studie heeft echter enkele belangrijke methodologische beperkingen (zoals geen correctie voor leeftijd, gelijktijdige blootstelling aan andere stoffen, korte duur, beperkte groep deelnemers,...) waardoor deze niet geschikt is om een eenheidsrisico af te leiden. Er zijn voldoende dierproefstudies beschikbaar om een eenheidsrisico te kunnen afleiden, EPA IRIS (1991) heeft zich gebaseerd op Feron (1979), Feron *et al.* (1982), Woutersen and Appelman (1984) en Woutersen *et al.* (1985) waarin hamsters of ratten onderzocht werden. De dosis-repons data voor carcinogeniteit zijn gebaseerd op Woutersen and Appelman (1984). In deze studie werden 420 mannelijke en 420 vrouwelijke albino SPF Wistar ratten verdeeld in 4 groepen van elk 105 mannelijke en 105 vrouwelijke ratten. De dieren werden blootgesteld aan 0, 750, 1500 of 3000 ppm acetaldehyde gedurende 6 uur per dag, 5 dagen per week voor een periode van 27 maanden. De concentratie in de hoogst blootgestelde groep werd gradueel gereduceerd van 3000 naar 1000 ppm omwille van ernstige groeiachterstand, (soms) lager lichaamsgewicht en vroege mortaliteit in deze groep. Op 13, 26 en 52 weken werden een aantal dieren onderzocht, de eerste tumor werd op 52 weken gevonden. Blootstelling aan acetaldehyde verhoogde de incidentie van tumoren zowel bij mannelijke als vrouwelijke ratten. De op 2 tijdstippen werkelijk gemeten blootstelling bedroeg 727 en 735 ppm voor de laag blootgestelde groep en 1438 en 1412 ppm voor de gemiddeld blootgestelde groep. De tumorincidentie (nasaal plaveiselcelcarcinoom¹⁴ of adenocarcinoom¹⁵) na een levenslange gemiddelde blootstelling van 750, 1500 en 1540 ppm bedroeg respectievelijk 20/95, 49/95 en 47/92. Extrapolatie van de lage dosis werd uitgevoerd met 2 lineaire getrapte modellen, welke slechts een klein verschil gaven in de berekening van het eenheidsrisico. Het eenheidsrisico mag niet gebruikt worden wanneer de concentratie in de lucht meer dan $5000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bedraagt vermits de afleiding bij deze concentraties mogelijk niet geschikt is. EPA IRIS (1991) beschouwt de afleiding als betrouwbaar vermits een voldoende hoeveelheid dieren onderzocht werden in een levenslange blootstellingsstudie, een

¹⁴ carcinoom uitgaande van plaveiselcellen, een bepaald type epitheelcel
<https://nl.wikipedia.org/wiki/Plaveiselcelcarcinoom>

¹⁵ carcinoom dat ontstaat in klierweefsel <https://nl.wikipedia.org/wiki/Adenocarcinoom>

toename in neustumoren zowel in mannelijke als vrouwelijke ratten geobserveerd werden en vergelijkbare eenheidsrisico's bekomen werden gebruik makend van deze data.

OEHHA (2009) heeft een inhalatie eenheidsrisico voor acetaldehyde afgeleid van $2,7 \times 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Deze afleiding is gebaseerd op nasale tumordata voor ratten, afgeleid van dezelfde studie als EPA IRIS (Woutersen & Appelman, 1984; 1986) en maakt gebruik van een lineair, tijdsonafhankelijk getrappt model. Net als EPA IRIS (1991) beschouwt OEHHA de enige epidemiologische studie (Bittersohl, 1974) als niet geschikt voor de afleiding.

De data voor de afleiding zijn afkomstig van Woutersen *et al.* (1986) waarin 3 types nasale tumoren geobserveerd werden. De toegediende dosis werd omgerekend naar een continue dosis op basis van de blootgestelde tijdsduur (6 uren per dag, 5 dagen per week). Het computermodel GLOBAL86 werd gebruikt om een lineaire getrapte tijdsonafhankelijk model toe te passen op de dosis-respons gegevens. Op deze manier werd een risico berekend voor vrouwelijke en mannelijke ratten, het gekozen eenheidsrisico is gebaseerd op data voor mannelijke ratten (meer gevoelig voor het ontwikkelen van tumoren dan vrouwelijke ratten) gebruik makend van een interspecies oppervlakte correctiefactor gelijk aan $(\text{lichaamsgewicht})^{2/3}$. In de oorspronkelijke afleiding van het eenheidsrisico (OEHHA, 1993) vermeldt OEHHA de verschillen tussen hun eigen afleiding en deze van EPA IRIS, enkele worden hierna kort besproken.

EPA IRIS heeft rekening gehouden met alle 55 resterende dieren per onderzochte groep, terwijl OEHHA enkel rekening houdt met de 49-53 dieren per groep die onderzocht werden op veranderingen in reukepitheel. Terwijl EPA IRIS data gebruikte voor ratten die gedurende hun hele levensduur blootgesteld werden, en ratten die na een blootstellingsduur van 1 jaar gedurende 1 jaar konden herstellen, maakt OEHHA enkel gebruik van data voor ratten die gedurende hun hele levensduur blootgesteld waren. Dergelijke experimenten verkiest OEHHA boven andere voor risicoanalyse vermits dit meer de werkelijkheid benadert (levenslange blootstelling aan lage concentraties). EPA IRIS heeft twee verschillende getrapte modellen gebruikt, voor één van beide modellen moesten echter een aantal veronderstellingen gemaakt worden over gegevens die niet beschikbaar waren zoals het exacte tijdstip van overlijden van het dier, de aanwezigheid van een tumor bij overlijden en of de tumor het overlijden veroorzaakt heeft of niet. Om het gebruik van bijkomende veronderstellingen te beperken heeft OEHHA enkel gebruik gemaakt van het standaard model, ook gebruikt door EPA IRIS, maar waarbij deze veronderstellingen niet nodig waren. EPA IRIS berekende met het tweede model risico's die 20-25 % hoger lagen dan deze berekend met de standaard versie. OEHHA (1993) vermeldt dat volgens hen er voldoende bewijs is voor genotoxiciteit omwille van binding aan DNA en mutageniteit. Om deze reden beschouwt OEHHA (1993) kanker veroorzaakt door acetaldehyde als genotoxisch en kan er geen drempel bepaald worden.

Health Canada (2000); (2004) heeft op basis van Woutersen *et al.* (1986) (dezelfde studie die aan de basis lag bij EPA IRIS en OEHHA) een Tumorigenic Concentration (TC_{05}) afgeleid van $86 \text{ mg}/\text{m}^3$, welke na deling door 50.000 een blootstellingsconcentratie van $1,72 \mu\text{g}/\text{m}^3$ geeft bij 1:1.000.000 extra kankerrisico. TC_{05} en de 95% ondergrens confidentielimiet werden berekend met een getrappt model en geëxtrapoleerd naar continue blootstelling (6 op 24 uren, 5 op 7 dagen). De berekende waarden werden niet gecorrigeerd voor de verhouding van inhalatie en lichaamsgewicht, vermits de tumoren beperkt blijven tot de plaats van blootstelling (nasaal).

Discussie:

EPA IRIS (1991), OEHHA (1993) en Health Canada (2004) hebben inhalatie eenheidsrisico's of Tumorigenic Concentrations afgeleid voor het ontstaan van nasale tumoren bij dierproefstudies die

kunnen omgerekend worden naar een blootstellingsconcentratie waarbij 1: 1.000.000 extra kankerrisico bestaat. Deze concentraties zijn 0,37; 0,45 en 1,72 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ voor respectievelijk EPA IRIS, OEHHA en Health Canada. De sleutelstudie waarop de 3 instanties zich baseren is dezelfde (Woutersen & Appelman, 1984; 1986), enkel de afleiding verschilt. Over de afleiding van Health Canada is weinig informatie beschikbaar. De afleidingen van EPA IRIS en OEHHA verschillen in o.a. de keuze van proefdieren (allemaal of enkel deze die onderzocht werden op verandering van het reukepitheel), proefdieren die al dan niet gedurende hun hele levensduur blootgesteld werden en keuze van het model. In EPA IRIS en Health Canada worden geen argumenten gegeven voor een mogelijk drempelmechanisme. OEHHA beschouwt acetaldehyde als genotoxisch zonder drempel. Meer recente opinies zoals Anses en Umweltbundesamt echter beschouwen de niet-carcinogene effecten zoals irritatie van de neusholte als voorloper van ernstigere gevolgen zoals kanker. Beide instanties gaan er dan ook van uit dat toetsingswaarden die beschermen tegen langdurige irritatie bijgevolg ook beschermen tegen kanker van de neusholte. Ook in het INDEX project spreekt men van een vermoeden dat tumorvorming ontstaat uit de aanhoudende irritatie en ontsteking van het neusepitheel welke samen gaan met cellulaire ontwikkeling. Een dergelijk mechanisme is in overeenstemming met een drempelwaarde voor tumorvorming en voorkomen van lokale weefselschade en ontsteking kan waarschijnlijk elk risico op tumorvorming vermijden.

4.5.3. Integratie: niet-carcinogene en carcinogene effecten

Besluit: We volgen de recente benadering van Anses, Umweltbundesamt en INDEX waarbij geargumenteed wordt dat richtwaardes voor niet-carcinogene effecten van acetaldehyde voldoende beschermend zijn voor carcinogene effecten van acetaldehyde. Vermits we voor de niet-carcinogene effecten uitgaan van Anses (2014), nl. 160 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ stellen we voor deze te hanteren, inclusief carcinogene effecten.

Besluit: voorstel richtwaarde acetaldehyde binnenmilieu = 160 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (chronisch) (basis: Anses (2014))

4.6. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS INTERVENTIEWAARDEN

Procedure: richtwaarde, vermenigvuldigd met de ratio LOAEL/NOAEL (zie algemene procedure afleiden interventiewaarde):

Richtwaarde = 160 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (zie 3.5)

NOAEL = 90 mg/m^3 (Dorman *et al.*, 2008)

LOAEL waarde = 270 mg/m^3 (Dorman *et al.*, 2008)

Ratio LOAEL/NOAEL : 3

Besluit: voorstel interventiewaarde acetaldehyde binnenmilieu = 480 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (chronisch) (basis: richtwaarde en ratio LOAEL/NOAEL)

LITERATUURLIJST

- Anses (2014) Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur: L'acétaldéhyde.
- Appelman, L., Woutersen, R. & Feron, V. (1982) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. I. Acute and subacute studies. . *Toxicology*, 23, 293-307.
- Appelman, L., Woutersen, R., Feron, V., Hooftman, R. & Notten, W. (1986) Effect of variable versus fixed exposure levels on the toxicity of acetaldehyde in rats. *J. Appl. Toxicol.*, 6, 331-336.
- Bittersohl, G. (1974) Epidemiologic investigations on cancer incidence in workers contacted by acetaldo and other aliphatic aldehydes. *Arch. Geschwulstforsch.*, 43, 172-176.
- De Brouwere, K. & Cornelis, C. (2016) Protocol for the selection of health-based reference values (RV). VITO.
- Dorman, D., Struve, M., Wong, B., Gross, E., Parkinson, C., Willson, G., Tan, Y., Campbell, J., Teeguarden, J., Clewell, H. & Andersen, M. (2008) Derivation of an inhalation reference concentration based upon olfactory neuronal loss in male rats following subchronic acetaldehyde inhalation. *Inhal. Toxicol*, 20, 245-256.
- EC-JRC (2005) The INDEX project - Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU, pp. 338.
- EPA IRIS (1991) Acetaldehyde; CASRN 75-07-0 Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary. U.S. Environmental Protection Agency National Center for Environmental Assessment.
- Feron, V. (1979) Effects of exposure to acetaldehyde in Syrian hamsters simultaneously treated with benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine. . *Prog. Exp. Tumor Res.* , 24, 162-176.
- Feron, V., Kruyssen, A. & Woutersen, R. (1982) Respiratory tract tumors in hamsters exposed to acetaldehyde vapour alone or simultaneously to benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine. . *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* , 18, 13-31.
- Health Canada (2000) Canadian Environmental Protection Act, 1999, Priority Substance List Assessment Report: Acetaldehyde. In Canada, H. (ed).
- Health Canada (2004) Health-based guidance values for substances on the second priority substances list.
- OEHHA (1993) Acetaldehyde as a Toxic Air Contaminant. Part B. Health Assessment. Air Toxicology and Epidemiology Section, Berkeley, CA.
- OEHHA (2008) Technical Supporting Document for Noncancer RELs, Appendix D. Individual Acute, 8-Hour, and Chronic Reference Exposure Level Summaries (updated July 2014). In OEHHA (ed) TSD for Noncancer RELs.
- OEHHA (2009) Air Toxics Hot Spots Program Technical Support Document for Cancer Potencies. Appendix B. Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values. Updated 2011.
- Saldiva, P., do Rio Caldeira, M., Massad, E., Calheiros, D., Cardoso, L., Bohm, G. & Saldiva, C. (1985) Effects of formaldehyde and acetaldehyde inhalation on rat pulmonary mechanics. . *J Appl Toxicol* 5, 288-292.
- Silverman, L., Schulte, H. & First, M. (1946) Further studies on sensory response to certain industrial solvent vapours. *J. Ind. Hyg.Toxicol*, 28, 262-266.
- Umweltbundesamt (2013) Richtwerte für Acetaldehyd in der Innenraumluft. *Bundesgesundheitsbl*, 56, 1434-1447.
- WHO (1995) Environmental health criteria for acetaldehyde, 167, Geneva.
- WHO (2000) Air Quality Guidelines for Europe WHO Regional Publications, European Series.
- WHO (2010) WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants. World Health Organization
- World Health Organization., Geneva.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor acetaldehyde

- Woutersen, R. & Appelman, L. (1984) Lifespan inhalation carcinogenicity study of acetaldehyde in rats. III. Recovery after 52 weeks of exposure. . CIVO-Institutes TNO, The Netherlands.
- Woutersen, R., Appelman, L., Van Garderen-Hoetmer, A. & Feron, V. (1986) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. III. Carcinogenicity study. . Toxicology 41, 213-231.
- Woutersen, R. & Feron, V. (1987) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. IV. Progression and regression of nasal lesions after discontinuation of exposure. Toxicology 47, 295-305.
- Woutersen, R., Van Garderen-Hoetmer, A. & Appelman, L. (1985) Lifespan (27 months) inhalation carcinogenicity study of acetaldehyde in rats. . CIVOInstitutes TNO, The Netherlands.

5. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor asbest

Volgens format 'protocol selectie gezondheidskundige toetsingswaarden (De Brouwere en Cornelis, 2016):

5.1. BLOOTSTELLINGSSITUATIE

- » Vraagstelling: gezondheidskundige afleiding van richt- en interventiewaarde voor asbest in binnenlucht
- » Te gebruiken in generieke context; toe te passen op metingen verschillende types binnenmilieus (woningen, scholen, openbare gebouwen,...); dus ook locaties waar gevoelige groepen kunnen aanwezig zijn

5.2. ALGEMENE INFORMATIE

Asbest is de verzamelnaam voor een groep fijne anorganische vezels (minerale, anorganische metaalsilicaten die splijting over de lengte vertonen). De lengte en vorm van de vezels varieert sterk en hangt onder andere af van het type bewerking, de mijn van herkomst en het soort asbest. De chemische samenstelling en de kristalstructuur bepalen de eigenschappen van de vezels. Men onderscheidt twee hoofdgroepen asbest: de chrysotiel (serpentijn) en de amfiboolgroep:

- » Chrysotiel (wit asbest) is een magnesiumhoudend plaatsilicaat waarbij de vlakke structuur rond een schijnbare as is gerold en een buis vormt: een fibril. Een vezel bestaat uit meerdere fibrillen en is vaak krulvormig. De fibril structuur en microfibrillen kunnen een diameter hebben die kleiner is dan 0,03 μm .
- » Amfibolen bevatten minder magnesium, maar vooral ijzer, calcium en mangaan en hebben meestal een starre structuur, waardoor ze minder buigzaam, brozer en ruwer zijn dan wit asbest. De diameter van de fibrillen is niet kleiner dan 0,1 μm , met uitzondering van crocidoliet (ca. 0,05 μm). Onder de amfibolen vallen de volgende types asbest: amosiet, tremoliet, acitoneliet, anthophylliet en crocidoliet en ferroactinoliet.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor asbest

Stof identificatie (naam, CAS nr)	Asbest; hieronder vallen verschillende vormen ¹⁶ : 1332-21-4 (Asbestos) 13768-00-8 (actinolite asbestos); 12172-67-7 (Ferroactinolite asbestos); 17068-78-9 (Anthophyllite asbestos); 12172-73-5 (Amosite asbestos); 12001-29-5 (Chrysotile asbestos); 12001-28-4 (Crocidolite asbestos); 14567-73-8 (Tremolite asbestos)
Datum van afleiding	Juli 2017
Auteur	Katleen De Brouwere (VITO)
Reviewer	Marianne Stranger (VITO)
Blootstellingsduur en -route	Inhalatie, chronische blootstelling
Context voor het gebruik van de richtwaarde	Generieke context; te gebruiken bij evaluatie van asbest metingen in luchtstalen in het binnenmilieu

5.3. GETRAPPT NIVEAU VAN SELECTIE

‘in-depth evaluation’ werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (binnenmilieubesluit)

5.4. CLASSIFICATIE VAN CARCINOGENITEIT

Tabel 6: classificatie van carcinogeniteit voor asbest volgens IARC, US EPA, EU-GHS en NTP

Agentschap	Datum	Classificatie	Bron/hyperlink
IARC	2012	Group 1: Carcinogenic to humans (van toepassing voor alle asbestvormen)	http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php
US EPA	1988	Group A: human carcinogen	https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=371
EU-GHS	CLP00 (2008)	Carc 1A (H350); known to have CMR potential for humans, based largely on human evidence	http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database
NTP	13 th RoC (2014)	Known To Be Human Carcinogen	http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index.html

Conclusie: er is consistentie over de verschillende instanties dat asbest als een bewezen carcinogene stof beschouwd wordt;

toetsingswaardes afleiden zodanig dat rekening gehouden wordt met:

- Niet- carcinogene effecten
- Carcinogene effecten

¹⁶ https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_219600.html

5.5. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS RICHTWAARDEN

Primaire bronnen

WHO / Guidelines for Indoor Air Quality (IAQG): <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2010/who-guidelines-for-indoor-air-quality-selected-pollutants>

WHO / Air Quality Guidelines for Europe (2000):

http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf

US EPA IRIS: www.epa.gov/iris; https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=371

ATSDR MRL: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=30&tid=4>

Resultaat: Asbest komt niet voor in het IAQG rapport van WHO (2010). WHO (2000) heeft voor 'ambient air quality' richtwaarden voor asbest opgesteld en v US EPA (1988) heeft gezondheidkundige toetsingswaarden (voor carcinogene effecten) voor asbest opgesteld. ATSDR heeft een toxicologisch profiel voor asbest opgesteld.

Secundaire bronnen:

Cal EPA OEHHA (REL en unit risks): <http://oehha.ca.gov/chemicals/asbestos>

ANSES VTR: <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-référence-vtr>

Health Canada : <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php>

Resultaat: Asbest komt aan bod bij OEHHA. Health Canada heeft geen 'Residential Air Quality Guidelines' opgesteld voor asbest. Asbest komt niet aan bod in de lijst van Franse VTR waarden.

Tertiaire bronnen

In Duitsland werd er voor asbest geen RW I en RW II waarde afgeleid:

<http://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/kommissionen-arbeitsgruppen/ausschuss-fuer-innenraumrichtwerte-vormals-ad-hoc>

In Frankrijk komt asbest niet voor op lijst van stoffen waarvoor binnenmilieurichtlijn zijn opgesteld:

<https://www.anses.fr/en/content/indoor-air-quality-guidelines-iaqgs>

RIVM database:

- Uit de RIVM bronnen die vermeld worden in het protocol selectie toetsingswaarden voor chemische polluenten (De Brouwere & Cornelis, 2016): <http://www.rivm.nl/rvs/Normen>: In de rubriek 'mens' komen enkel grenswaarden voor werknemers aan bod (niet relevant binnen deze context)
- <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>: (Baars et al.; 2001): asbest komt niet aan bod in dit document
- In het RIVM document 'binnenmilieurichtlijnen' http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2008/februari/Health_based_guideline_values_for_the_indoor_environment (Dusseldorp, 2007) komt asbest ook aan bod.

De Nederlandse Gezondheidsraad heeft in 2010 op vraag van de minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer een advies opgesteld betreffende risico's van asbest bij milieu- en beroepsmatige blootstelling. In dit advies wordt een MTR (Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau) en Verwaarloosbaar Risiconiveau (VR) gehanteerd.

Resultaat: toetsingswaardes voor asbest komen aan bod in richtlijnen voor binnenmilieu van RIVM (Dusseldorp, 2007), en het advies van de Nederlandse Gezondheidsraad (MTR en VR waarden).

5.5.1. Niet carcinogene effecten (in depth evaluation)

Niet carcinogene effecten zijn weinig relevant voor het opstellen van gezondheidskundig gebaseerde richtwaardes in binnenlucht. In alle onderzochte bronnen wordt zeer beperkte aandacht besteed aan niet-carcinogene effecten van asbest;

WHO vermeldt ook dat asbestosis kan optreden als gevolg van blootstelling aan asbest, maar kwantificeert dit niet. Asbestosis is een soort schade aan de longen (verbindweefseling van de longblaasjes), gepaard gaande met ademhalingsproblemen.

Er worden door deze instanties geen kwantitatieve toetsingswaardes voor niet-carcinogene effecten ten gevolge van asbestblootstelling opgesteld. Carcinogeniteit is overduidelijk de drijfveer voor het opstellen van toetsingswaardes voor asbest.

Bijgevolg is het niet nuttig om een kwantitatieve inschatting te maken van toetsingswaarde voor niet-carcinogene effecten van asbest als basis voor richtwaardes in Vlaamse binnenmilieus.

5.5.2. Carcinogene effecten (in depth evaluation)

In Tabel 7 wordt een overzicht gegeven van richtwaardes voor asbest in binnen- en buitenmilieu. De richtwaardes zijn op zich gebaseerd op risico-getallen voor carcinogene effecten (eenheidsrisico) en bevatten reeds een keuze van een aanvaardbaar risico bij vertalen naar richtwaarden. In het tweede luik (onderste helft) van Tabel 7 worden eenheidsrisico's voor asbest opgesteld door verschillende instanties, opgelijst.

Tabel 7: overzicht van richtwaarden en eenheidsrisico's voor chronische blootstelling aan asbest (uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen)

Instantie	Richtwaarde of eenheidsrisico	Type effect
	Richtwaarde binnen of buitenmilieu	
WHO (2000)	Richtwaarde buitenmilieukwaliteit: WHO beveelt in de richtlijnen voor buitenmilieukwaliteit een range aan omdat de exacte waarde moeilijk te becijferen is: Long kanker risico bij een populatie levenslang blootgesteld aan 1000 F/m ³ (gemeten met TEM) (of 500 F*/m ³ -voor metingen met FCM): ligt tussen van 10 ⁻⁵ tot 10 ⁻⁶ .	Longkanker
	Risico op mesothelioma bij een populatie levenslang blootgesteld aan 1000 F/m ³ (gemeten met TEM) of 500F*/m ³ ; voor metingen met FCM): ligt tussen 10 ⁻⁴ tot 10 ⁻⁵	mesothelioma
RIVM (2007)	Richtwaarde binnenmilieu= 100 000 vezels/m ³ (voor metingen met electronen microscopie)	Niet vermeld
Nederlandse Gezondheidsraad (2010)	Verwaarloosbaar Risico (VR) (= risico 10 ⁻⁶ bij levenslange blootstelling): - Voor amfibolen (100 % amfibolen): 3 vezels/m ³ (metingen met TEM; vezels > 5µm) - Voor chrysotiel: 28 vezels/m ³ (metingen met TEM; vezels > 5 µm) - Voor gemengde blootstelling (max 20 % amfibolen): 13 vezels/m ³ (metingen met TEM; vezels > 5 µm)	Gebaseerd op eindpunten longkanker en mesothelioma samen
	Maximum Toelaatbaar Risico (MTR) (= risico 10 ⁻⁴ bij levenslange blootstelling): - Voor amfibolen: 300 vezels/m ³ (metingen met TEM; vezels > 5µm) - Voor chrysotiel: 2800 vezels/m ³ (metingen met TEM; vezels > 5µm) - Voor gemengde blootstelling (max 20 % amfibolen): 1300 vezels/m ³ (metingen met TEM; vezels > 5µm)	idem

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor asbest

Instantie	Richtwaarde of eenheidsrisico	Type effect
	Eenheidsrisico	
WHO (2000)	per 100 vezels* (F [*])/m ³ - voor metingen met FCM: 'best estimate' volgens WHO om de risico's te becijferen: 0,2.10 ⁻⁵ (range 0,008 - 0,32.10 ⁻⁵) niet-rokers 2.10 ⁻⁵ (range 0,08 – 3,2.10 ⁻⁵) rokers 2.10 ⁻⁵ (range 1,0 – 3,9.10 ⁻⁵);	longkanker mesothelioma
	2,2.10⁻⁵ voor niet-rokers 4,0 10 ⁻⁵ voor rokers	Additief risico voor longkanker en mesothelioma
US EPA IRIS (1988)	per 100 vezels* (F [*])/m ³ - voor metingen met FCM: 2,3.10 ⁻⁵	Additief risico voor longkanker en mesothelioma
ATSDR (2001)	per 100 vezels* (F [*])/m ³ - voor metingen met FCM: 4.10 ⁻⁵ (mannelijke rokers) 1,5.10 ⁻⁵ (vrouwelijke rokers) 0,2.10 ⁻⁵ (mannelijke niet-rokers) 0,2.10 ⁻⁵ (vrouwelijke niet-rokers) 2.10 ⁻⁵ (gemiddeld voor rokers); 0,2.10 ⁻⁵ (gemiddeld voor niet-rokers)	Longkanker
	1,8.10 ⁻⁵ (mannelijke rokers); 2,5.10 ⁻⁵ (vrouwelijke rokers), 2,2.10 ⁻⁵ (mannelijke niet-rokers), 2,7.10 ⁻⁵ (vrouwelijke niet-rokers); 2,2.10 ⁻⁵ (gemiddeld over de vier groepen:	mesothelioma
OEHHA (2009)	per 100 vezels* (F [*])/m ³ - voor metingen met FCM: 1,9.10 ⁻⁴	mesothelioma
Nederlandse Gezondheidsraad (2010)	VR en MTR omgerekend naar eenheidsrisico per 100 vezels* - metingen met FCM ¹⁷ : 6,6.10 ⁻⁵ voor 100 % amfibolen 0,7.10 ⁻⁵ voor chrysotiel 1,5.10 ⁻⁵ voor gemengde blootstelling (max 20 % amfibolen)	Gebaseerd op eindpunten longkanker en mesothelioma samen

¹⁷ Deze omrekening werd uitgevoerd om de vergelijking met eenheidsrisico's opgesteld door WHO, US EPA, ATSDR en OEHHA te kunnen maken (metingen uitgedrukt als FCM – hiervoor werd conversiefactor van 2 gehanteerd).

WHO (2000)

Zowel experimentele als epidemiologische studies tonen aan dat asbest longkanker en mesothelioma veroorzaakt. Mesothelioma is een vorm van kanker die ontwikkelt in het mesotheel, een vlies dat interne organen omringt en beschermt. Die tumor kan ontwikkelen op mesotheel van verschillende interne organen zoals de longen (het longvlies), het hart (hartzakje), de darmen (buikvlies), teelballen of eierstokken. Longvlieskanker is de meest voorkomende vorm (> 80 %) van mesothelioma. Mesothelioma is een vrij zeldzame vorm van kanker.

De kankerverwekkende eigenschappen van asbest zijn waarschijnlijk te wijten aan de specifieke geometrie van asbestvezels, eerder dan aan de chemische eigenschappen.

WHO stelt dat er te weinig evidentie bestaat om aan te nemen dat asbest gastro-intestinale of andere vormen van kanker veroorzaakt.

WHO merkt op dat een kwantitatieve maat voor risico's op longkanker en mesothelioma tengevolge van asbestblootstelling onzeker is, en moeilijk betrouwbaar in te schatten is. Deze onzekerheid wordt ondermeer veroorzaakt door het feit dat er voor sommige cohortes een gebrek bestaat aan betrouwbare blootstellingsdata, fouten in medische rapporten, en noodzakelijke simplificaties in het extrapolatiemodel om op basis van beroepsmatige blootstellingsgegevens het risico op longkanker en mesothelioma bij de algemene bevolking te schatten.

Daarom hanteert WHO (2000) als richtlijn (een guideline) een range omdat de exacte waarde moeilijk te becijferen is:

- Longkankerrisico bij een populatie levenslang blootgesteld aan 1000 F/m³ (of 500F*/m³): ligt tussen van 10⁻⁵ tot 10⁻⁶.
- Risico op mesothelioma bij een populatie levenslang blootgesteld aan 1000 F/m³ (of 500F*/m³): ligt tussen 10⁻⁴ tot 10⁻⁵

Ondanks deze onzekerheden, werden op basis van de beschikbare informatie uit verschillende beroepsmatige blootstellingscohortes (o.a. Aurand and Kierski, 1981; Council, 1984; EPA, 1985; Schniederma and al., 1981) door WHO de volgende kwantitatieve risicomaten gehanteerd als 'best estimate' voor longkanker en mesothelioma:

Longkanker (risico op longkanker bij levenslange blootstelling)

- per 100 F*/m³: risico 0,2.10⁻⁵ (range 0,008 – 0,32.10⁻⁵) voor niet-rokers
- per 100 F*/m³: risico 2,0.10⁻⁵ (range 0,08 – 3,2.10⁻⁵) voor rokers

Mesothelioma (risico op mesothelioma bij levenslange blootstelling)

- per 100 F*/m³ is 2,0.10⁻⁵ (range 1,0 – 3,9.10⁻⁵);

Het WHO (2000) rapport vermeldt weinig details betreffende de beroepsmatige blootstellingsstudies waarop deze risico's gebaseerd zijn, en beschrijft niet hoe de resultaten uit de verschillende studies gewogen zijn voor de afleiding van deze getallen.

De risico's op longkanker en mesothelioma worden opgeteld om tot een totale maat voor risico op kanker ten gevolge van blootstelling aan asbest te komen, aldus: per 100F*/m³ bedraagt het risico bij levenslange blootstelling aan asbest:

- 2,2.10⁻⁵ per 100 F*/m³ voor niet-rokers;
- 4,0.10⁻⁵ per 100 F*/m³ voor rokers

US EPA (1988)

Om een eenheidsrisico voor longkanker en mesothelioma te berekenen, baseert US EPA (1988) zich op 11 studies gepubliceerd tussen 1979 en 1985, waarin het voorkomen van longkanker bij beroepsblootstelling aan asbest werd onderzocht, en op 4 studies waarin het voorkomen van mesothelioma werd bestudeerd. Blootstelling aan verschillende asbest-vezeltypes (chrysotiel, amosiet, crocidoliet en gemengde vormen) in verschillende sectoren (asbestproducten, isolatiematerialen, textiel, cementproducten en frictieproducten) kwamen aan bod in deze studies.

Per studie werd de toename aan kankergevallen per tijdsgewogen blootstelling aan asbest berekend; het gewogen geometrisch gemiddelde van de risico's uit de verschillende studies werd gebruikt om het eenheidskanker risico te berekenen:

Risico op longkanker en mesothelioma bij levenslange blootstelling:

$$0,23 \text{ per } F^*/\text{ml} (=0,23 \cdot 10^{-4} \text{ per } 100 F^*/\text{m}^3 \text{ of } 2,3 \cdot 10^{-5} \text{ per } 100 F^*/\text{m}^3)^{18}$$

Dit betreft een additief risico op longkanker en mesothelioma.

US EPA (1988) merkt hierbij op dat voor de berekening van dit risicogetal gebruik werd gemaakt van voorkomen van kanker en mortaliteitscijfers uit de algemene Amerikaanse bevolking, zonder dat rekening gehouden werd met rookgedrag. Bijgevolg, is er in tegenstelling tot WHO (2000) geen differentiatie in risico-getallen tussen rokers en niet-rokers.

Naast de 11 weerhouden studies vermeldt US EPA (1988) ook nog 3 andere studies i.v.m. beroepsblootstelling aan asbest; echter US EPA heeft deze studies niet meegenomen in de berekeningen omdat de hellingsfactoren berekend uit deze studies lager lagen, en dit waarschijnlijk te wijten was aan een substantieel verschillende verdeling in deeltjesgrootte van asbest bij deze studies in vergelijking met de 11 eerder genoemde studies. Het is bijgevolg logisch om deze studie niet mee te nemen omdat ze het risico van stalen waarbij deeltjesgrootte niet gekend is mogelijk zouden onderschatten.

US EPA (1988) benadrukt dat dit eenheidsrisico voor asbest gebaseerd is op studies waarin asbestmetingen werden uitgevoerd aan de hand van een optische microscopische techniek ("phase contrast microscopy"; "PCM"; of FCM "fasecontrast microscopie").

ATSDR (2001)

De eenheidsrisico's voor longkanker en mesothelioma uit het ATSDR toxicologisch profiel voor asbest zijn overgenomen van eenheidsrisico's afgeleid en beschreven in US EPA IRIS (1988) en vorige rapporten van US EPA (1985), en bevatten geen significant nieuwe elementen in vergelijking met WHO (2000) en US EPA (1988 en 1985).

OEHHA (2009)

De unit risk factor voor asbest geselecteerd door OEHHA bedraagt $1,9 \cdot 10^{-4}$ per 100 PCM vezels/ m^3 en uitgedrukt in eenheden van massa bedraagt deze $6,3 \cdot 10^{-2}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$

¹⁸ Conversiefactor # $F^*/\text{ml} \rightarrow 100 F^*/\text{m}^3$: $1 F^*/\text{ml} = 1000 F^*/\text{l} = 10^6 F^*/\text{m}^3 = 10^4 \times 100 F^*/\text{m}^3$

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor asbest

Deze waarde is gebaseerd op het risico voor mesothelioma voor vrouwelijke niet-rokers; De omrekeningsfactor tussen eenheden ($0,003 \mu\text{g}$ asbest = 100 asbest vezels) is gebaseerd op informatie van US EPA (1985), maar deze waarde is heel onzeker gezien de grote variaties op de verhouding gewicht/deeltjes.

OEHHA baseert zich op berekeningen uitgevoerd door het California Department of Health Services "CDHS" (1986), die op zijn beurt op basis van data uit 4 beroepsmatige blootstellingsstudies (dezelfde studies als beschouwd door US EPA en WHO) berekeningen heeft gedaan, door toepassen van lineaire modellen, en als resultaat bedraagt het geschatte levenslange risico op longkanker en mesothelioma ten gevolge van continue blootstelling aan $0.0001 \text{ vezels/cm}^3$ 38.10^{-6} voor vrouwelijke niet-rokers, met een risico van 190.10^{-6} (per $0,0001 \text{ vezels/cm}^3$) als bovenste 95 % betrouwbaarheidsinterval. De groep van vrouwelijke niet-rokers had het hoogste risico (uit de groep van niet-rokers), en daarom werd het eenheidsrisico voor asbest gebaseerd op deze groep.

RIVM (2007)

RIVM hanteerde in 2007 een richtwaarde van $100\ 000 \text{ vezels/m}^3$ (jaarlijks gemiddelde concentratie). RIVM hanteert deze waarde voor niet-werk gerelateerde blootstelling in binnen- en buitenmilieu. RIVM beschrijft geen onderbouwing van deze richtwaarde in het RIVM rapport (Dusseldorp, 2007).

Merk bovendien op dat deze richtwaarde voor binnenmilieu opmerkelijk hoger ligt dan de limiet voor beroepsmatige blootstelling in Nederland van 2000 vezels/m^3 (van kracht vanaf 1/1/2017). Dit is een bijkomend argument om te twijfelen aan de kwaliteit en het beschermingsniveau van de richtwaarde voor asbest in binnenmilieu opgesteld door RIVM in 2007 (normaal liggen richtwaardes voor algemene bevolking lager dan beschermingsniveaus voor beroepsblootstelling).

Nederlandse Gezondheidsraad (2010)

In een eerste luik van het rapport van de Nederlandse GR wordt een kritische analyse gemaakt van de bestaande analyse van WHO (1987) en RIVM (1987). Vreemd genoeg kwam de analyse van WHO (2000) nauwelijks ter sprake in de analyse van de Nederlandse gezondheidsraad.

Bij nazicht van WHO (2000) blijkt echter dat deze nagenoeg volledig gebaseerd is op WHO (1987); er zijn immers geen studies gepubliceerd tussen de periode 1987-2000 meegenomen in WHO (2000), en de voorgestelde richtlijnen voor asbest zijn identiek tussen WHO (1987) en WHO (2000).

Als eerste punt van kritiek haalt Ndl GR (2010) aan dat WHO (1987) resultaten van 14 verschillende beroepsmatige blootstellings-cohortestudies – met zeer uiteenlopende resultaten – gebruikt voor het afleiden van het risico, en hierbij het gemiddelde van de K_L en K_M waardes als basis gebruikt voor het afleiden van het risico (meer uitleg over K_L en K_M : zie bijlage 1). Volgens Ndl GR (2010) ontbreekt hierbij een afweging van de kwaliteit van de verschillende studies. Volgens Ndl GR (2010) is de kwaliteit tussen de studies immers zeer uiteenlopend: in sommige studies is karakterisatie van de blootstelling ondermaats, en in andere studies is de kwaliteit van sommige epidemiologische studies ondermaats. Daarom acht Ndl GR (2010) het gebruik van een gemiddelde – ongeacht de kwaliteit van de studies – niet te verantwoorden. Een tweede tekortkoming aan de afleiding van WHO (1987) is volgens Ndl GR (2010) dat WHO (1987) omwille van de onzekerheden intervallen in plaats van puntschattingen geeft. Hoe die intervallen samenhangen met de berekeningen is echter niet uitgelegd in WHO (1987).

Ook in de analyse van het Health Effects Institute (HEI, 1991) is vermeld dat van de veertien cohortonderzoeken slechts in vier onderzoeken de gegevens over de blootstelling van voldoende kwaliteit zijn om te gebruiken in kwantitatieve blootstelling-responsanalyses. In de uiteindelijke

analyse heeft de HEI echter gebruik gemaakt van de gemiddelde blootstelling-responsrelaties van alle cohorten. Doll en Peto (1985) beoordeelden in hun risico-evaluatie voor de Britse Health and Safety Commission slechts twee onderzoeken als van voldoende kwaliteit. De gebruikte kwaliteitscriteria voor die selectie werden niet expliciet vermeld.

Om de pijnpunten van de afleiding door WHO (1987) weg te werken, achtte Ndl GR (2010) het noodzakelijk om een nieuwe meta-analyse uit te voeren voor zowel longkanker als mesotheliom, waarbij de selectie van onderzoeken plaatsvindt aan de hand van vooraf opgestelde criteria. Op die manier blijven uiteindelijk alleen de kwalitatief betere onderzoeken over om K_L en K_M te selecteren.¹⁹ Zo wordt de best mogelijke puntschatting verkregen en worden de onzekerheden weliswaar niet weggenomen, maar wel zoveel mogelijk beperkt.

De volgende criteria werden gebruikt door Ndl GR (2010) om studies te weerhouden voor de analyse:

- » **De documentatie van blootstelling in het onderzoek is voldoende informatief en inzichtelijk om onderzoeken op eenduidige wijze te kunnen vergelijken.**

Het gaat daarbij onder andere om documentatie van het aantal metingen, de variatie in blootstelling binnen en tussen verschillende categorieën van blootgestelde werknemers, en kwaliteit en volledigheid van de beroepshistorie van werknemers.

- » **Er zijn interne (onderzoekspecifieke) omrekeningsfactoren tussen verschillende meetmethoden gebruikt om de concentratie uitgedrukt in aantallen deeltjes per volume om te rekenen naar concentratie uitgedrukt in vezels/ml**

Het meten van asbest vond tot midden jaren zestig grotendeels plaats door het tellen van deeltjes in de lucht. Pas vanaf die periode is de meettechniek fasecontrast-microscopie ontwikkeld voor het meten en beoordelen van de blootstelling aan asbestvezels in de lucht. In verreweg de meeste onderzoeken is de onderzoekspopulatie reeds blootgesteld voor 1964. Voor een goede inschatting is het dan ook noodzakelijk dat eerdere stofmetingen (concentratie uitgedrukt in deeltjes: mppcf = million part per cubic foot) worden omgezet in schattingen van vezelconcentraties in vezels per ml lucht.

- » **Er is sprake van voldoende representativiteit van de metingen voor de beroepshistorie**

Met dit criterium wordt nagegaan of er voldoende informatie is over veranderingen van functie of taken van werknemers in de loop van de tijd binnen een bedrijf (of tussen bedrijven) om werknemers in te kunnen delen naar blootstellinggroepen. Ook behelst dit criterium dat er gemeten moet zijn op een relevante plek. Zo vallen onderzoeken waarbij bijvoorbeeld de blootstelling wordt gemeten bij andere bedrijven, in een andere periode, of in een andere staat, bij toepassing van dit criterium af.

- » **De blootstellingsperiode omvat meer dan de helft van de follow-up duur**

Een follow up-duur van een cohorte waarin de effecten zijn onderzocht, omvat de totale periode vanaf het eerste moment van blootstelling. In een onderzoek waarin slechts gedurende een beperkte periode metingen zijn uitgevoerd, zijn de ontwikkelingen in de historische blootstelling over de tijd ongetwijfeld minder goed geschat dan in een onderzoek dat beschikt over meetgegevens over de

¹⁹ Achtergrond betreffende de betekenis en gebruik van K_L - en K_M -waardes: zie bijlage 1 'dosis-responsrelaties asbest - longkanker en asbest – mesothelioma'

gehele blootstellingperiode. Bekend is dat voor asbest de blootstellingniveaus in de loop van de tijd sterk zijn veranderd door maatregelen binnen bedrijven om de blootstelling tegen te gaan. Toepassing van dit criterium is vooral bedoeld om onderscheid te maken tussen cohorten waar maar een enkele keer en cohorten waar over een zeer lange periode is gemeten.

De beoordeling van de verschillende cohortestudies in functie van deze 4 criteria werd door 3 panelleden in opdracht van de Ndl GR onafhankelijk uitgevoerd en vervolgens gezamenlijk in de consensusbijeenkomst bekeken en waar nodig bijgesteld. Het panel was unaniem over alle gescoorde criteria voor de onderzochte cohortestudies .

Resultaat: toepassing van criteria voor kwaliteit van cohortestudies en selectie van K_M en K_L waarden voor NDL GR (2010)

Longkanker

In de meta-analyse voor longkanker werden 18 beschikbare cohorteonderzoeken onder de loep genomen. Na toepassing van de selectiecriteria bleven er 4 onderzoeken over, en bleek er geen onderscheid te zijn tussen K_L -waarden en type asbest (chrysotiel, amfibolen).

Het lage aantal studies dat voldeed aan de criteria is niet verbazingwekkend vermits de blootstellingskarakterisering zich pas de laatste decennia sterk ontwikkeld heeft, en veel cohortestudies i.v.m. asbest dateren van de periode daarvoor.

Het gewogen gemiddelde van de K_L waarden uit de geselecteerde 4 onderzoeken is gebruikt als basis voor de berekening van de uiteindelijke waarden (eenheidsrisico's) , die in het geval van longkanker gelden voor alle soorten asbest.

Ndl GR (2010) merkt hierbij op dat de onzekerheid op K_L sterk daalt bij het toepassen van de selectiecriteria. Indien alle 18 cohortes (zonder toepassen van de selectiecriteria) gebruikt werden, was er een zeer grote variatie (factor 200) in de K_L waarden tussen de cohortes. Na toepassen van de selectiecriteria was de variatie in K_L tussen de drie overgebleven cohortes kleiner dan een factor 6, en dus een sterke reductie in de onzekerheid.

Mesothelioom

In de meta-analyse voor longkanker werden 12 beschikbare cohorteonderzoeken onder de loep genomen. Vier van deze cohortestudies hadden betrekking op blootstelling aan chrysotiel, 2 studies op amfibolen, en 8 studies op een gemengde blootstelling (amfibolen en chrysotielen).

Uit alle recente analyses geciteerd door Ndl GR (2010) blijkt dat er sterke aanwijzingen zijn voor een verschil in carcinogene potentie voor mesothelioom tussen de verschillende soorten asbest. In de analyse van Hodgson en Darnton (geciteerd in Ndl GR, 2010) is gevonden dat bij lagere blootstellingconcentraties (die voor milieublootstelling relevanter zijn) de carcinogene potentie van crocidoliet (een amfibool) een factor 100 groter is dan voor chrysotiel.

Ook uit de analyse die in het kader van het Ndl GR rapport is uitgevoerd, is een duidelijk verschil te zien tussen enerzijds chrysotiel en anderzijds amfibolen of een gemengde blootstelling.

Op basis van een selectie van de cohorten op basis van kwaliteit bleven in de meta-analyse slechts twee onderzoeken over, één met uitsluitend chrysotiel-blootstelling (Hein et al., 2007) en een met een gemengde blootstelling aan amosiet en grotendeels chrysotiel (Peto et al., 1985). De K_M -waarden uit het onderzoek van Hein (chrysotiel) bedraagt $0,15 \times 10^{-8}$, die uit Peto $1,3 \times 10^{-8}$. Het onderzoek van Peto betreft een gemengde blootstelling aan amosiet en chrysotiel, waarbij het percentage amosiet gemiddeld 5% bedroeg (range 2,5-15%).

Voor amfibool asbest zijn minder betrouwbare gegevens voorhanden: het gewogen gemiddelde van de twee beschikbare onderzoeken waarin alleen amfibolen zijn gebruikt bedraagt $7,95 \times 10^{-8}$. Beide onderzoeken werden echter door de selectiecriteria niet weerhouden (nl. de documentatie van de blootstelling in het onderzoek was onvoldoende informatief). Aangezien in de praktijk blootstelling aan alleen amfibool asbest kan plaatsvinden heeft de Nld GR commissie voor deze vorm van blootstelling toch een, zij het onbetrouwbaarder, K_M -waarde afgeleid.

Omrekening van K_L en K_M waardes naar vezelconcentraties overeenkomend met risiconiveau voor longkanker of mesothelioom bij levenslange blootstelling (door Ndl GR)

De berekende K_M en K_L waardes, afkomstig uit de beroepsblootstellingscohortes, kunnen niet aan de hand van een eenvoudige vuistregels omgerekend worden naar vezelconcentraties overeenkomend met een risiconiveau voor longkanker of mesothelioom bij levenslange blootstelling bij de algemene bevolking.

De vertaling van K_M en K_L waardes naar risico's op kanker en mesothelioom bij de Nederlandse algemene bevolking gebeurde aan de hand van de modellen beschreven in bijlage 1. De formules beschreven in bijlage 1 voorspellen de verwachte kans op mesothelioom of longkanker in een bepaald jaar, bijvoorbeeld gedurende het 70ste levensjaar van een ex-werknemer die vanaf 20-jarige leeftijd 40 jaar is blootgesteld aan asbest. Het cumulatieve risico gedurende het gehele leven van een persoon wordt berekend door allereerst het risico te berekenen voor elk jaar sinds de eerste blootstelling en vervolgens deze risico's op te tellen. Zo'n berekening zal leiden tot een ernstige overschatting omdat rekening moet worden gehouden met de sterfte aan mesothelioom, longkanker en andere doodsoorzaken gedurende het leven. Daarom kan deze formule niet rechtstreeks leiden tot een risico-analyse, maar wordt de formule in een levenstabel-benadering toegepast (zie verder bijlage D van Ndl GR), en kort uitgelegd in onderstaande paragraaf.

De sterfte in de Ndl GR studie is berekend op basis van sterftcijfers voor mesothelioom en longkanker naar vijf- jaar-leeftijdscategorieën verkregen via het Centraal Bureau voor de Statistiek (www.cbs.nl) en de Vereniging van Integrale Kankercentra (www.ikcnet.nl). Gebruik werd gemaakt van de sterftcijfers van 2003 naar leeftijd en geslacht. De rates (sterfte per 100 000 persoonjaren) zijn in een zogenaamde overlevingsanalyse gebruikt. In de berekening van het levenslange risico als gevolg van milieubelasting wordt uitgegaan van een eerste blootstelling vanaf het eerste levensjaar. De cohorte neemt van jaar tot jaar in omvang af, door sterfte als gevolg van de doodsoorzaak waarin men is geïnteresseerd, maar ook door andere doodsoorzaken.

Aan de hand van deze voor ieder jaar berekende cumulatieve blootstelling, en de veronderstelde blootstelling-responsrelatie die uit de literatuur (K_L en K_M) is afgeleid tussen asbest en de sterfte aan longkanker of mesothelioom, wordt het aantal extra gevallen in ieder jaar, bij voortschrijdende leeftijd, berekend. Aan de hand van deze informatie wordt eerst per jaar het additioneel risico op overlijden als gevolg van blootstelling aan asbest berekend en vervolgens het levenslange additioneel risico op overlijden als gevolg van de blootstelling.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor asbest

Dus, na toepassing van de K_M en K_L waardes uit literatuur op de Nederlandse steftcijfers, berekende Ndl GR (2010) blootstellingsconcentraties overeenkomend met het risiconiveau voor longkanker of mesothelioom bij levenslange blootstelling via het milieu (gemeten met TEM; voor asbestvezels $> 5 \mu\text{m}$) (zie Tabel 8).

Tabel 8: Samenvatting van de analyse van Ndl GR en afleiding van blootstellingsconcentraties overeenkomstig met een risiconiveaus 10^{-4} en 10^{-6} voor longkanker en mesothelioom afzonderlijk

	K_L of K_M waarde(uitgedrukt in $(\text{F/ml xjaren})^{-1}$)	Blootstellingsconcentraties overeenkomend met risiconiveau voor longkanker of mesothelioom bij levenslange blootstelling via het milieu (gemeten met TEM ²⁰ ; vezels $> 5 \mu\text{m}$ ²¹)	Opmerking
Longkanker			
Alle asbesttypes	$K_L = 1.64 \cdot 10^{-2}$	Risico 10^{-4} : 3200 vezels/ m^3 Risico 10^{-6} : 32 vezels/ m^3	K_L is het gewogen gemiddelde van K_L 's afgeleid voor 4 kwalitatieve cohortes; gewogen voor $1/(\text{se})^2$ er was geen verschil in K_L in functie van vezeltype
Mesothelioom			
chrysotiel	$K_M = 0.15 \cdot 10^{-8}$	Risico 10^{-4} : 2000 vezels/ m^3 Risico 10^{-6} : 200 vezels/ m^3	K_M op basis van één cohortestudies die voldeed aan de 4 kwaliteitscriteria vooropgesteld door Ndl GR
Gemengde blootstelling (max. 20 % amfibool)	$K_M = 1.3 \cdot 10^{-8}$	Risico 10^{-4} : 2300 vezels/ m^3 Risico 10^{-6} : 22 vezels/ m^3	K_M op basis van één cohortestudies die voldeed aan de 4 kwaliteitscriteria vooropgesteld door Ndl GR
Amfibolen	$K_M = 7.95 \cdot 10^{-8}$	Risico 10^{-4} : 500 vezels/ m^3 Risico 10^{-6} : 5 vezels/ m^3	Minder betrouwbare K_M waarde omdat geen enkele studie ivm amfibolen voldeed aan de 4 kwaliteitscriteria vooropgesteld door Ndl GR

²⁰ De metingen in de cohortes waarop de K_M en K_L waardes gebaseerd zijn, werden meestal uitgevoerd met FCM of stofmetingen (niet of zelden aan hand van TEM), maar concentraties werden door Ndl GR omgerekend tot TEM equivalenten)

²¹ De conventie is dat een vezel wordt meegeteld als deze langer is dan $5 \mu\text{m}$ en een lengte:diameter-verhouding heeft van tenminste 3:1 (Ndl GR studie, 2010). Zie ook bijlage 20. Noot: korte vezels zijn minder schadelijk

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor asbest

Door het gebruik van overlevingstabellen in de berekeningen zijn de K_M of K_L waardes niet lineair evenredig met de berekende blootstellingsconcentraties.

Voorstel VR en MTR waardes door Ndl GR (2010): gebaseerd op 2 eindpunten samen

Omdat de berekende concentraties voor longkanker en mesothelioom vrij dicht bij elkaar liggen, dragen beide substantieel bij aan het gezondheidsrisico van asbest. De Ndl GR heeft daarom hun voorstel voor VR en MTR gebaseerd op concentraties die overeenkomen met de risiconiveaus voor milieu voor de eindpunten mesothelioom en longkanker tesamen. Het gaat hierbij niet om een optelsom van de afzonderlijke risico's op mesothelioom en op longkanker; door het fenomeen van concurrerende doodsoorzaken zal het gezamenlijke risico altijd kleiner zijn dan de optelsom van de afzonderlijke risico's op mesothelioom en op longkanker. De verklaring hiervoor is dat personen met blootstelling aan asbest die overlijden aan longkanker niet meer ten gevolge van diezelfde blootstelling kunnen overlijden aan mesothelioom.

Opmerking: het is ons niet helemaal duidelijk op basis van de beschrijving in het rapport van de Ndl GR (2010) hoe de getallen voor VR en MTR voor amfibolen van respectievelijk 3 en 300 vezels/ m^3 tot stand zijn gekomen. Vermoedelijk werd de procedure van de overlevingstabellen toegepast op de twee eindpunten samen, maar het is ons niet duidelijk hoe de waardes van K_L en K_M gecombineerd werden.

Als we ons baseren op de optelsom van de afzonderlijke risico's komen we tot waardes van 4,3 vezels/ m^3 (VR) en 432 vezels/ m^3 (MTR).

Voor de chrysotielen en de gemengde blootstelling (max. 20 % amfibool) komen de waardes gerapporteerd door Ndl GR op basis van de overlevingstabellen voor longkanker en mesothelioom samen wel overeen met de optelsom van de afzonderlijke risico's (bvb. voor chrysotiel 10^{-6} risico longkanker en mesothelioom samen: 27,6 vezels/ m^3 voor; voor gemengde blootstelling 10^{-6} risico longkanker en mesothelioom samen: 13,03 vezels/ m^3)

Tabel 9: voorstel voor nieuwe MTR en VR waardes voor asbest door Ndl GR (2010)

	VR en MTR: Blootstellingsconcentraties overeenkomend met risiconiveau voor longkanker en mesothelioom samen bij levenslange blootstelling via het milieu (gemeten met TEM; vezels > 5 μm)
chrysotiel	MTR ~ Risico 10^{-4} : 2800 F/ m^3 VR ~ Risico 10^{-6} : 28 F/ m^3
Gemengde blootstelling (max. 20 % amfibool)	MTR ~ Risico 10^{-4} : 1300 F/ m^3 VR ~ Risico 10^{-6} : 13 F/ m^3
Amfibolen	MTR ~ Risico 10^{-4} : 300 F/ m^3 VR ~ Risico 10^{-6} : 3 F/ m^3

Discussie

a. Algemene vergelijking bronnen

De richtwaarde van RIVM (2007) wordt niet weerhouden omwille van de te beknopte onderbouwing, en vermoedelijk weinig conservatieve benadering.

US EPA, ATSDR en WHO baseren zich grotendeels op dezelfde epidemiologische studies betreffende beroepsblootstelling aan asbest. Op basis van incidenties van kanker en mesothelioma en blootstellingsgegevens werden risicogetallen berekend, en geëxtrapoleerd naar een eenheidsrisico voor levenslange continue blootstelling aan 100 vezels/m³.

Gezien de gemeenschappelijke basis liggen de resulterende eenheidsrisico's van WHO, US EPA en ATSDR (die voor deze drie instanties niet gedifferentieerd zijn in functie van vezeltype) heel dicht bij elkaar (zie Tabel 7), en de verschillen slaan voornamelijk op het feit dat de risico's al dan niet geaggregeerd zijn per geslacht en rokersstatus, en of het kankerrisico voor longkanker of mesothelioma apart beschouwd wordt, of geïntegreerd is in een getal door het toepassen van het additief risico-model.

Merk hierbij op dat het eenheidsrisico voor mesothelioma 10 maal hoger ligt dan het risico op longkanker bij niet-rokers, en even groot is als het risico op longkanker bij rokers (WHO, 2000). Het risico op mesothelioma weegt dus (zeker voor niet rokers) veel zwaarder door in het additief risico voor longkanker en mesothelioma voor asbest.

Het verschil tussen enerzijds WHO, USEPA en ATSDR en anderzijds het kankerrisico afgeleid op basis van de VR en MTR waarden van de Nederlandse Gezondheidsraad (2010) zit enerzijds in het toepassen van strengere selectiecriteria op onderzochte studies, en anderzijds in het feit dat de Ndl GR risico-getallen gedifferentieerd zijn in functie van vezeltype. De eenheidsrisico's van de meest schadelijke vorm (amfibool) afgeleid op basis van de Ndl GR VR waarden liggen logischerwijze iets hoger dan de niet-gedifferentieerde eenheidsrisico's van WHO, ATSDR en US-EPA, terwijl het afgeleid eenheidsrisico voor gemengde blootstelling en chrysotiel respectievelijk in de buurt ligt van en iets lager is dan de hoger genoemde gedifferentieerde risicogetallen (zie Tabel 7).

Het eenheidsrisico voor asbest van OEHHA ($1,9 \cdot 10^{-4}$) per 100 vezels/m³, dat gebaseerd is op het risico op mesothelioma, ligt ongeveer een factor 10 hoger dan de eenheidsrisico's voor mesothelioma afgeleid door WHO, US EPA en ATSDR.

Dit eenheidsrisico van OEHHA (2009) is afkomstig uit een rapport van het California Department of Health Services (CHDS, 1986), die op zijn beurt op basis van data uit 4 beroepsblootstellingsstudies (dezelfde studies als beschouwd door US EPA en WHO) berekeningen heeft gedaan op de incidentie- en blootstellingsgegevens van de cohortes. OEHHA (2009) vermeldt dat CHDS hierbij lineaire modellen heeft toegepast, hetgeen een gemiddeld geschat levenslang risico op mesothelioma oplevert van $38 \cdot 10^{-4}$ per 0,0001 vezels/cm³ voor vrouwelijke niet-rokers, met een onzekerheid op dit getal, gekwantificeerd als een risico van $190 \cdot 10^{-6}$ per 0,0001 vezels/cm³ als bovenste 95 % betrouwbaarheidsinterval. De groep van vrouwelijke niet-rokers had het hoogste risico, en daarom werd het eenheidsrisico gebaseerd op deze groep.

Het is niet helemaal duidelijk wat het verschil is tussen het lineair model van CHDS (1986) en het model dat ATSDR en WHO hebben toegepast op de cohortegegevens. Het lineair model van CHDS (1986) is niet weergegeven in het OEHHA rapport, en daarom is een vergelijking met de modellen uit ATSDR en WHO die beschreven zijn in de respectievelijke rapporten, moeilijk te maken. De originele bron (CHDS, 1986) werd niet teruggevonden. Een tweede factor die waaarschijnlijk deels het verschil verklaart tussen de eenheidsrisico's van enerzijds OEHHA en anderzijds WHO of ATSDR is het feit dat het eenheidsrisico van OEHHA gebaseerd is op het bovenste 95 % percentiel van het betrouwbaarheidsinterval, terwijl bij US EPA gerekend werd met de gewogen geometrisch gemiddelde van de risico's uit de verschillende cohortes. Uit de documentatie van OEHHA (2009) blijkt dat ratio tussen gemiddelde en het 95^{ste} percentiel een factor 5 bedraagt voor vrouwelijke niet-rokers. Het

gebruik van het 95^{ste} percentiel versus het gemiddelde verklaart dus reeds grotendeels waarom het eenheidsrisico voor asbest afgeleid door OEHHA (2009) veel hoger ligt dan deze van WHO en US EPA. Omwille van deze 2 redenen kiezen we ervoor om het eenheidsrisico voor asbest van OEHHA (2009) niet te weerhouden: 1) ontbreken van details betreffende het lineair model toegepast door CHDS (1986) op de cohortedata, en 2) we zien geen redenen om het 95^{ste} percentiel van het risico te gebruiken als basis voor het berekenen van het eenheidsrisico. Het gebruik van 95^{ste} percentiel is niet expliciet geargumenteed door OEHHA. Het gebruik van gewogen gemiddelde risico's is daarentegen wel een gangbare praktijk bij het afleiden van eenheidsrisico's op basis van epidemiologische data (zie voorbeeld WHO IAQG voor benzeen in WHO IAQG, 2010).

Na eliminatie van de waardes van RIVM (2007) en OEHHA (2009) blijven er dus twee opties over: enerzijds de niet –gedifferentieerde waarde van WHO, ATSDR, US-EPA of anderzijds de vezeltype –gedifferentieerde waarden van de Nederlandse Gezondheidsraad.

Merk hierbij op dat de keuze tussen waardes van WHO, ATSDR en US-EPA onderling van weinig belang is omdat deze zeer dicht bij elkaar liggen:

het additief eenheidsrisico voor longkanker en mesothelioma van $2,2 \cdot 10^{-5}$ per 100 vezels/m³ voor niet rokers (WHO, 2000) ligt zeer nauw in de buurt van de US EPA-waarde ($2,3 \cdot 10^{-5}$ per 100 vezels/m³) en van de som van het eenheidsrisico van ATSDR voor longkanker ($0,2 \cdot 10^{-5}$ per 100 vezels/m³ , het gemiddelde voor niet-rokers) en het eenheidsrisico voor mesothelioma ($2,2 \cdot 10^{-5}$ per 100 vezels/m³ , het gemiddelde van de vier groepen), namelijk $2,4 \cdot 10^{-5}$ per 100 vezels/m³.

b. Differentiatie in functie van vezeltype

Er blijft dus nog de keuze over om de richt- en interventiewaardes al dan niet te differentieren in functie van vezeltype.

Hierbij spelen 2 factoren een rol: enerzijds het meettechnisch aspect, en anderzijds de wetenschappelijke basis voor de differentiatie.

Wat het meettechnisch aspect betreft zijn er geen belemmeringen om te differentieren. Immers, bij meting van aantal asbestvezels aan de hand van TEM, SEM of FCM wordt steeds de aard van de vezels onderzocht en gerapporteerd (zij bijlage 20), en wordt dus gerapporteerd of de gemeten vezels behoren tot de groep van amfibolen of chrysotielen.

Wat betreft de wetenschappelijke basis voor de differentiatie: WHO vermeldt dat er evidentie is dat chrysotiel minder schadelijk is dan amfibolen, maar dat het op basis van het voorzorgsprincipe dezelfde risicogetallen hanteert als voor amfibolen. Verder heeft WHO (2000) geen poging beschreven om het verschil in risico's tussen verschillende vezeltypes te kwantificeren. Evenmin werd in de overzichtstabel met de studies waarop WHO zich baseert een vermelding gemaakt van het vezeltype waaraan de arbeiders in de beroepsblootstellingstudies zijn blootgesteld.

De reden van WHO om het eenheidsrisico voor asbest niet te differentiëren in functie van vezeltype werd dus niet expliciet beschreven.

Kortom, de keuze van WHO (2000) om de risico's van asbest op longkanker en mesotheliom niet te differentiëren in functie van vezeltype is gedreven door een gebrek aan een analyse en algemeen aanvaarde onderbouwing hieromtrent (in 2000), en bijgevolg werd het voorzorgsprincipe toegepast. Het is dus niet gebaseerd op evidentie dat er geen verschil is vezeltype.

De analyse van de Nederlandse gezondheidsraad is zeer degelijk onderbouwd, legt de knelpunten van de WHO (1987, 2000) bloot, en heeft zelf een nieuwe meta-analyse gemaakt om knelpunten uit eerdere meta-analyses (zoals WHO, 2000, US EPA, 1988) weg te werken.

Deze meta-analyse van de Ndl GR is gebeurd volgens een transparant en goed onderbouwd stramen van kwaliteitscriteria voor cohortestudies en geeft voldoende argumenten om de risico's op mesothelioom te differentiëren in functie van vezeltype. Door toepassen van kwaliteitscriteria op de studies, en te differentiëren naar vezeltype, wordt de onzekerheid op het risico voor longkanker en vooral de onzekerheid op het risico voor mesothelioom sterk gereduceerd (de grote onzekerheid zelf aangehaald door WHO, 2000).

Bijgevolg verkiezen we vanuit wetenschappelijk, gezondheidskundig en meettechnisch oogpunt om de richt-en interventiewaarden voor asbest te baseren op de vezeltype gedifferentieerde VR en MTR waarden uit de Ndl GR studie (2010).

c. Gemengde stalen

- In het rapport van de Ndl GR wordt een waarde gehanteerd voor luchtstalen 1) chrysotiel (VR waarde: 28 vezels/m³ l, 2) gemengde blootstelling (max. 20 % amfibool: VR waarde: 13 vezels/m²) en 3) amfibool (VR waarde: : 3 vezels/m³)

Dit laat echter ruimte voor interpretatie voor de evaluatie van asbestmetingen in luchtstalen met gemengde vormen van asbest (bvb. evaluatie van stalen met 50 % chrysotiel en 50 % amfibool).

Om ook gemengde blootstelling te kunnen beoordelen hanteert TNO (2016) de blootstellingsindex. De blootstellingsindex voor VR waarden voor gemengde stalen is als volgt:

$$VR \text{ blootstellingsindex} = \left(\frac{\text{concentratie amfibolen (vezels/m}^3\text{)}}{3 \text{ vezels/m}^3} + \frac{\text{concentratie chrysotiel (vezels/m}^3\text{)}}{28 \text{ vezels/m}^3} \right)$$

Deze VR blootstellingsindex dient lager of gelijk te zijn aan 1 om te voldoen aan VR waarden.

Een analoge blootstellingsindex werd gemaakt voor MTR waarden.

Vermits in praktijk ook metingen van asbestvezels met een variable samenstelling te verwachten zijn in Vlaamse binnenmilieus, is een dergelijk instrument ook nuttig voor differentiatie van de richt- en interventiewaarden voor asbest in binnenmilieu in functie van vezeltype.

Hierbij wordt opgemerkt dat – door gebruik te maken van deze toetsing voor gemengde stalen op basis van bovenstaande vergelijking – de resultaten van de cohorte onderliggend aan de VR voor gemengde blootstelling (met max. 20 % amfibool) niet verder meegenomen worden, en er meer gewicht wordt gegeven aan de resultaten van de cohorte met pure amfiboolblootstelling.

De VR en MTR waarden voor amfibool, en dus ook een voorstel voor richt-en interventiewaarden voor amfibolen die hiervan afgeleid is, zijn gebaseerd op 2 studies die de kwaliteitscriteria van Ndl GR (2010) niet doorstaan hebben, maar bij gebrek aan andere, kwalitatief betere data, toch gebruikt zijn om VR en MTR waarden voor amfibolen af te leiden. Dus de betrouwbaarheid van deze voorgestelde VR, MTR of richt-en interventiewaarden is lager dan de deze voor chrysotiel en gemengde blootstelling. Desalniettemin verkiezen we om pragmatische redenen (nood aan een

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor asbest

kader voor evaluatie van stalen met gemengde samenstelling) de blootstellingsindex voor gemengde stalen te hanteren voor richt- en interventiewaarden.

Onderstaande tabel toont aan dat de blootstellingsindex benadering licht strenger is dan de oorspronkelijke benadering voorgesteld door Ndl GR voor gemengde stalen (voor een asbest staal van 13 vezels/m³ met 20 % amfibool (dit is de VR waarde) is de blootstellingsindex van 1 licht overschreden).

Asbest concentratie	% amfibool	%chrysotiel	blootstellingsindex
13	10	90	0,89
13	15	85	1,11
13	20	80	1,33
13	50	50	2,63

Besluit: voorstel richtwaarde asbest binnenmilieu (partim carcinogene effecten) (basis: VR waarden van de Nederlands Gezondheidsraad, 2010; aanvaardbaar carcinogeen risico voor richtwaarde: 1-10⁻⁶).

Tabel 10: voorstel richtwaarde BiMi op basis van Ndl GR studie (2010) en blootstellingindex (TNO, 2016)

	Nieuw voorstel richtwaarde asbest (overeenkomstig risiconiveau 10 ⁻⁶) (metingen uitgevoerd met TEM of SEM; vezels > 5 µm)
chrysotiel	28 vezels/m ³
amfibolen	3 vezels/m ³
Gemengde stalen	Blootstellingsindex richtwaarde ≤ 1 :

$$\left(\frac{\text{amfibolen } (F/m^3)}{3 F/m^3} + \frac{\text{chrysotiel } (F/m^3)}{28 F/m^3} \right) \leq 1$$

5.6. INTEGRATIE: NIET-CARCINOGENE EN CARCINOGENE EFFECTEN

Er is geen kwantitatieve maat voor het risico van niet-carcinogene effecten. Carcinogene effecten domineren de risico-evaluaties en zijn bijgevolg de basis voor het afleiden van de richtwaarde binnenmilieu.

Besluit: zie Tabel 10

Noot: Deze waarde stoot voorlopig waarschijnlijk op meettechnische grenzen; de detectielimiet van de aanbevolen meetmethodes (zie bijlage 20) ligt boven deze voorgestelde richtwaarden.

5.7. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS INTERVENTIEWAARDEN

Op basis van de algemene procedure afleiden richt- en interventiewaarden, rapport referentietoets 2015, wordt de richtwaarde gebaseerd op carcinogene effecten gekozen als de concentratie overeenkomstig met een excess risico van 10⁻⁶ en de interventiewaarde gebaseerd op carcinogene

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor asbest

effecten gekozen als de concentratie overeenkomstig met een excess risico van 10^{-5} ; dit resulteert in interventiewaardes opgelijst in Tabel 11.

Besluit: voorstel interventiewaarde asbest binnenmilieu: (chronisch) (basis: : VR waarden van de Nederlands Gezondheidsraad, 2010; aanvaardbaar carcinogeen risico voor richtwaarde: $1 \cdot 10^{-6}$)

Tabel 11: voorstel richt- en interventiewaarde asbest in binnenmilieu op basis van Ndl GR studie (2010) en blootstellingsindex (TNO, 2016)

	Nieuw voorstel richtwaarde asbest (overeenkomstig risiconiveau 10^{-6}) (metingen uitgevoerd met TEM of SEM; vezels > 5 μm)	Nieuw voorstel interventiewaarde asbest (overeenkomstig risiconiveau 10^{-5}) (metingen uitgevoerd met TEM of SEM; vezels > 5 μm)
chrysotiel	28 vezels/ m^3	280 vezels/ m^3
amfibolen	3 vezels/ m^3	30 vezels/ m^3
Gemengde stalen	Blootstellingsindex richtwaarde ≤ 1 :	Blootstellingsindex interventiewaarde ≤ 1 :
	$\left(\frac{\text{amfibolen } (F/\text{m}^3)}{3 F/\text{m}^3} + \frac{\text{chrysotiel } (F/\text{m}^3)}{28 F/\text{m}^3} \right) \leq 1$	$\left(\frac{\text{amfibolen } (F/\text{m}^3)}{30 F/\text{m}^3} + \frac{\text{chrysotiel } (F/\text{m}^3)}{280 F/\text{m}^3} \right) \leq 1$

5.8. TOEPASSING VAN RICHT-EN INTERVENTIEWAARDEN: AANDACHTSPUNTEN BETREFFENDE GEBRUIKTE MEETTECHNIEK EN VEZELLENGTE

- » Toe te passen op asbestmetingen (tellingen van aantal asbestvezels met lengte > 5 μm ²² per m^3) in binnenlucht die uitgevoerd zijn aan de hand van ElectronenMicroscopie (TransMissie-ElectronenMicroscopie 'TEM' of Scanning ElectronenMicroscopie 'SEM' – metingen a.h.v. TEM of SEM uitgedrukt als F/m^3) (cfr. meetmethodes beschreven in bijlage 20). Merk op dat in de oudere werkplaatsstudies veelal optische microscopie (fasecontrastmicroscopie) gebruikt werd (metingen a.h.v. FCM uitgedrukt als F^*). Voor de conversie van FCM naar TEM hanteren WHO en RIVM een conversiefactor van 2: $1 F^*/\text{m}^3$ (FCM) = $2 F/\text{m}^3$ (TEM of SEM). Deze conversiefactor is gebaseerd op een vergelijkend onderzoek met beide methoden van Verma en Clard voor vezels met een vezelgrootte groter dan 5 μm .
- » Kortom, indien metingen gebeuren a.h.v. TEM of SEM (dit is de aanbevolen meetmethode voor asbest metingen in binnenlucht) zijn de bovenstaande richt- en interventiewaarden van toepassing. Indien metingen gebeuren a.h.v. FCM, dienen de meetresultaten vermenigvuldigd te worden met factor 2 alvorens te vergelijken met onderstaande richt- en interventiewaarden.
- » Metingen van SEM of TEM dienen het aantal vezels > 5 μm te rapporteren. De richt- en interventiewaarden zijn immers enkel van toepassing op de vezels die groter zijn dan 5 μm . Het totaal aantal vezels (inclusief < 5 μm) kan aanzienlijk groter zijn (cfr. recente meetresultaten uit Nederlandse omgevingsluchtstalen (TNO, 2016)

²² De conventie is dat een vezel wordt meegeteld als deze langer is dan 5 μm en een lengte:diameter-verhouding heeft van tenminste 3:1 (Ndl GR studie, 2010). Zie ook bijlage 20. Noot: kortere vezels zijn minder schadelijk

LITERATUURLIJST

- ATSDR. 2001. Toxicological Profile for Asbestos. 441 p.
- Aurand, K., Kierski, W.S., 1981. Gesundheitliche Risiken von Asbest. Eine Stellungnahme des Bundesgesundheitsamtes Berlin [Health risks of asbestos. A position paper of the Federal Health Office, Berlin. Berlin, Dietrich Reimer Verlag, 1981 (BgA-Berichte, No. 4/81).
- CHDS, 1986. California Department of Health Services/ Report to the Air Resources Board on Asbestos. Part B. Health Effects of Asbestos . Epidemiological Studies Section, Berkeley, CA.
- Council, N.R., 1984. Asbestiform fibers: nonoccupational health risks., in: Washington, D., National Academy Press, 1984. (Ed.).
- De Brouwere en Cornelis. 2016. Protocol for the selection of health-based reference values. VITO report 2016/MRG/R/0469
- Doll en Peto 1985. Asbestos: effects on health of exposure to asbestos. London: H.M. Stationary Office;
- EPA, 1986 . Airborne asbestos health assessment update. Research Triangle Park, NC: Environmental Criteria and Assessment Office; 1986: EPA 600/8-84/003F.
- HEI, 1991. Health Effects Institute. Asbestos in Public and Commercial Buildings: A Literature Review and Synthesis of Current Knowledge. Cambridge MA, USA: HEI-Asbestos Research; 1991
- Hein et al. 2007 . Follow-up study of chrysotile textile workers: cohort mortality and exposure-response. Occup Environ Med 2007; 64(9): 616-625.
- Nederlandse Gezondheidsraad. Asbest: Risico's van milieu- en beroepsmatige blootstelling. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; publicatienr. 2010/10.
- OEHHA. 2009 Technical Support Document for Cancer Potency Factors , Appendix B: Chemical-Specific Summaries of the Information Used to Derive Unit Risk and Cancer Potency Values.
- Peto et al. . Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. Ann Occup Hyg 1985; 29(3): 305-355.
- RIVM 2007: Dusseldorp A. et al. 2007. Health-based guideline values for the indoor environment. RIVM report 609021044/2007
- RIVM. Basisdocument asbest. Bilthoven: RIVM; 1987: Rapport 758473006.
- Schniederma, M.S., al., e., 1981. Assessment of risks posed by exposure to low levels of asbestos in the general environment., Dietrich Reimer Verlag, 1981 (BgA-Bericht, No. 4/81).
- Stranger et al., 2014. VITO Referentietoek Binnemilieu 2014 (check met Marianne voor juiste referentie)
- TNO, 2016. Asbest en andere minerale vezels in de Nederlandse buitenlucht. Meetperiode mei – september 2016. TNO rapport 2016 R11562.
- US EPA, 1985. Airborne asbestos health assessment update. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, 1985 (Publication EPA-600/8-84-003F).
- US EPA, 1988. Integrated Risk Information System. Chemical Assessment Asbestos
- VITO, 2016. Voorstel voor richt-en interventiewaarden voor asbest
- WHO .2000. Air Quality Guidelines for Europe WHO Regional Publications, European Series.
- WHO 1987. World Health Organization. Air quality guidelines for Europe. Copenhagen: WHO. Regional Office for Europe; 1987: WHO Regional Publications, European Series ; No.23
- WHO 2000 WHO .2000. Air Quality Guidelines for Europe WHO Regional Publications, European Series.

BIJLAGE 1 : DOSIS-RESPONS RELATIES ASBEST EN LONGKANKER EN MESOTHELIOOM

Om de discussie van de Ndl GR (2010) betreffende de cijfers voor risico op longkanker en mesothelioom goed te kunnen begrijpen, is het nodig om eerst een aantal aspecten van de dosis-respons relaties voor longkanker en mesothelioom te bespreken:

Longkanker

Uit epidemiologisch onderzoek komt naar voren dat het risico op longkanker stijgt met de totaal ingeademde hoeveelheid asbest, meestal uitgedrukt als de cumulatieve blootstelling. De cumulatieve blootstelling – met als gebruikelijke eenheid ‘vezeljaar’: (vezels/ml) x jaar – is het product van de blootstellingconcentratie in vezels/ml en de blootstellingduur in (arbeids)jaar. Voor het lineaire verband in risicoanalyses voor longkanker wordt – conform bovengenoemde onderzoeksresultaten – verondersteld dat het effect van asbestblootstelling op de longkankerincidentie lineair toeneemt met toenemend blootstellingsniveau. Dit lineaire verband wordt weergegeven met K_L : de helling van de blootstelling-respons relatie, gewoonlijk uitgedrukt als de toename in longkankerrisico per vezeljaar blootstelling. De K_L -waarde wordt vaak gerapporteerd als $100 \times K_L$ vanwege de lage waarde van K_L .

Zo zal een K_L waarde van 0.01 bij een cumulatieve blootstelling van 100 vezeljaren leiden tot een verdubbeling van het relatieve risico op longkanker.

De in cohortonderzoeken gevonden risico's op longkanker worden in de regel uitgedrukt als een relatief risico (RR). Dit RR is een schatting van het aantal malen dat de kans op longkanker groter is bij blootstelling aan asbest dan bij de niet-blootgestelde populatie (algemene bevolking of een controlegroep).

Het lineair verband tussen risico op longkanker en cumulatieve blootstelling aan asbestvezels verloopt dus volgens volgende formule:

$$RR = 1 + K_L \times f \times d$$

Waarin

$f \times d$ = cumulatieve blootstelling in vezels/ml x jaar

K_L : de carcinogene potentie in (vezels/ml x jaar)⁻¹

Mesothelioom

Het risico op mesothelioom is ook afhankelijk van de cumulatieve blootstelling aan asbestvezels (vezeljaren), zij het niet via een lineair verband. Bij mesothelioom is er een zeer lange latentietijd (30-40 jaar).

De achtergrondincidentie van mesothelioom onder de algemene bevolking is zeer laag. De blootstellings-responsrelatie voor mesothelioom laat zich dan ook het eenvoudigste beschrijven met een zogeheten Absoluut Risico.

De relatie tussen blootstelling aan asbest en mortaliteit door mesothelioom wordt door EPA (1986) beschreven aan de hand van de volgende formule:

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor asbest

$$\begin{aligned} I(t,f,d) &= K_M \times f \times [(t-10)^3 - (t-10-d)^3] && \text{als } t > 10+d \\ &= K_M \times f \times (t-10)^3 && \text{als } 10+d > t > 10 \\ &= 0 && \text{als } 10 > t \end{aligned}$$

Waarin

$I(t,f,d)$ = sterfedictheid (uitgedrukt in de sterfte aan mesothelioom in jaar t),
 t = het aantal jaren sinds eerste blootstelling),
 f = het niveau van de blootstelling in vezels/ml),
 d = (de duur van de blootstelling in jaren);
 10 is de minimaal vereiste latentietijd tussen blootstelling en effect (in jaren).

Deze formule geeft de verwachte kans op mesothelioom weer in een bepaald jaar, bijvoorbeeld gedurende het 70ste levensjaar van een ex-werknemer die vanaf 20-jarige leeftijd 40 jaar is blootgesteld aan asbest.

De vorm van deze dosis-respons modellen voor asbest en longkanker en asbest en mesothelioom zijn beschreven in het rapport van de Ndl GR, maar op zich niet nieuw (ze zijn algemeen aanvaard in de literatuur). Het is de selectie van de waardes voor K_M en K_L en de toepassing op de overlevingstabellen voor de Nederlandse bevolking die zorgen voor het verschil in afgeleide eenheidsrisico's tussen Ndl GR en eerdere analyses zoals gemaakt door WHO (2000) (zie verder).

Deze dosis-respons modellen voor longkanker en mesothelioom worden gehanteerd om de waardes voor K_L en K_M te fitten op basis van de beschikbare blootstelling- en sterftcijfers van de onderzochte cohortes.

Deze modellen worden in een later stadium ook toegepast om de risico's in de algemene bevolking bij een bepaald blootstellingsniveau te berekenen.

6. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor benzeen

Volgens format 'protocol selectie gezondheidskundige toetsingswaarden (De Brouwere en Cornelis, 2016):

6.1. BLOOTSTELLINGSSITUATIE

- » Vraagstelling: gezondheidskundige afleiding van richt – en interventiewaarde voor benzeen in binnenlucht
- » Te gebruiken in generieke context; toe te passen op verschillende types binnenmilieus (woningen, scholen, openbare gebouwen, ...); dus ook locaties waar gevoelige groepen kunnen aanwezig zijn
- » Te gebruiken voor evaluatie van chronische blootstelling aan benzeen

6.2. ALGEMENE INFORMATIE

Stof identificatie (naam, CAS nr)	benzeen; CAS nr 71-43-2
Datum van afleiding	Oktober 2016 (update: 2017)
Auteur	Katleen De Brouwere (VITO)
Reviewer	Lieve Geerts (VITO)
Blootstellingsduur – en route	Inhalatie, chronische blootstelling
Context voor het gebruik van de richtwaarde	Generieke context; te gebruiken bij evaluatie van benzeen metingen in luchtstalen in het binnenmilieu

6.3. GETRAPPT NIVEAU VAN SELECTIE

'in-depth evaluation' werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (binnenmilieubesluit)

6.4. CLASSIFICATIE VAN CARCINOGENITEIT

Tabel 12: classificatie van carcinogeniteit voor benzeen volgens IARC, US EPA, EU-GHS en NTP

Agentschap	Datum	Classificatie	Bron/hyperlink
IARC	2012	Group 1: carcinogenic to humans	http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php
US EPA	2000	Group A: human carcinogen	https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=276
EU-GHS	CLP00 (2008)	Carcinogenic Cat. 1A (H350); known to have CMR potential for humans, based largely on human evidence	http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database
NTP	13 th RoC (2014)	Known to be human carcinogen	http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index.html

Conclusie: er is consistentie over de verschillende instanties dat benzeen als carcinogene stof beschouwd wordt;

toetsingswaarden afleiden zodanig dat rekening gehouden wordt met

- Niet- carcinogene effecten
- carcinogene effecten

6.5. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS RICHTWAARDE

Onderzochte bronnen (primaire, secundaire en tertiaire bronnen uit protocol toetsingswaarden):

Primaire bronnen

WHO / Guidelines for Indoor Air Quality: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2010/who-guidelines-for-indoor-air-quality-selected-pollutants>

WHO / Air Quality Guidelines: http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/outdoorair_agg/en/

http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf

US EPA IRIS : www.epa.gov/iris : - https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=276

ATSDR MRL: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=40&tid=14>

Resultaat: zowel WHO, US EPA en ATSDR hebben voor benzeen toetsingswaarden voor chronische blootstelling aan benzeen via inhalatie opgesteld. ATSDR beperkt zich hierbij tot toetsingswaarden voor niet-carcinogene effecten.

Secundaire bronnen

Cal EPA OEHHA (REL en unit risks): <http://oehha.ca.gov/chemicals/benzene>

ANSES VTR:

<https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-référence-vtr>

<https://www.anses.fr/fr/content/liste-des-valeurs-toxicologiques-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-vtr-construites-par-l%E2%80%99anses>

Health Canada : <http://healthycanadians.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/benzene/index-eng.php>

Benzeen komt voor op de lijst van 'first priority' substances van Health Canada: <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/benzene/index-eng.php>

Resultaat: Cal EPA OEHHA heeft voor benzeen toetsingswaarden voor niet-carcinogene en carcinogene effecten. ANSES heeft voor benzeen in 2013 een toetsingswaarde (VTR) voor carcinogene effecten gepubliceerd. Health Canada heeft voor benzeen een 'Guidance for Benzene in Residential Air' opgesteld (Health Canada, 2013). Deze handleiding bevat een kwalitatieve aanpak, maar geen kwantitatieve richtlijnen voor benzeen niveaus in het binnenmilieu. Het document van Health Canada betreffende de 'first priority substances' voor benzeen is voornamelijk gericht op carcinogene effecten van benzeen, en bevat geen kwantitatieve beschrijving van een drempel voor benzeen voor niet-carcinogene effecten.

Tertiare bronnen

In Duitsland werd voor benzeen geen RW I & II waarde afgeleid:

<http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/german-committee-on-indoor-guide-values>

Voor benzeen heeft ANSES een richtlijn voor binnenmilieukwaliteit afgeleid:

<https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2004etVG004Ra.pdf>

In het INDEX project (2005) komt benzeen aan bod:

http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_exs_02.pdf;

RIVM database:

- Uit de RIVM bronnen die vermeld worden in het protocol toetsingswaarden:
<http://www.rivm.nl/rvs/Normen>:
 - EU wettelijke norm (grenswaarde) (vanaf 1.1.2010): 5 µg/m³
- <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>: (Baars et al.; 2001)
- In het RIVM document 'binnenmilieurichtlijnen'
http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2008/februari/Health_based_guideline_values_for_the_indoor_environment komt benzeen ook aan bod, en is volledig gebaseerd op Baars et al. (2001)

Daarnaast is er een wettelijke grenswaarde voor benzeen in de EU (Directive 2008/50/EC):

<http://ec.europa.eu/environment/air/quality/standards.htm>

Resultaat: toetsingswaardes voor benzeen komen aan bod in de Franse richtlijnen voor binnenmilieu (ANSES), en in de richtlijnen voor binnenmilieu van RIVM. Daarnaast is er een wettelijke grenswaarde voor benzeen in omgevingslucht in de EU.

6.5.1. Niet carcinogene effecten (in depth evaluation)

Tabel 13: overzicht van richtwaarden voor chronische blootstelling aan benzeen (niet-carcinogene effecten) uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen

Instantie	Benaming	Waarde
WHO(2010)	Indoor Air Quality Guideline (IAQG)	Geen kwantitieve maat voor niet-carcinogene effecten
WHO (2000)	Air Quality Guideline	Geen kwantitieve maat voor niet-carcinogene effecten
US EPA (2003)	RfC	30 µg/m ³
ATSDR (2007)	MRL	10 µg/m ³
OEHHA (2008; 2014)	REL	3 µg/m ³
ANSES (2008)	valeurs guide de qualité d 'air interieur (VGAI)	10 µg/m ³
INDEX (2005)	Exposure Limit	60 µg/m ³
RIVM (2001)	Tolerable Concentration in Air (TCA)	156 µg/m ³

WHO (2000; 2010)

In het rapport betreffende de binnenmilieuriichtlijnen van WHO (2010) en in het rapport in verband met buitenluchtkwaliteit (2000) beschrijft WHO dat er geen veilig blootstellingsniveau voor benzeen kan aanbevolen worden omwille van carcinogene effecten. WHO spendeert weinig aandacht aan drempelwaardes voor niet-carcinogene effecten.

US EPA IRIS (2003)

US EPA (2003) maakte een uitgebreide analyse van de verschillende nadelige niet-carcinogene gezondheidseffecten die veroorzaakt worden door benzeen, o.a. hematotoxiciteit, effecten op reproductie en ontwikkeling, neurotoxiciteit en immunotoxiciteit;

Uit deze analyse van US EPA bleek hematotoxiciteit en immunotoxiciteit consistent de meest gevoelige eindpunten te zijn. De beroepsblootstellingstudie van Rothman et al. (1996) werd door US EPA (2003) gebruikt als sleutelstudie. Volgens US EPA is de studie van Rothman et al (1996) een zeer goede, gecontroleerde studie omdat er benzeen (+ andere stoffen) metingen zijn uitgevoerd, en de blootstelling aan andere stoffen was minimaal; door deze metingen was het mogelijk om een dosis-respons functie voor benzeen op te stellen. Rothman et al. (1996) vergeleek effecten bij 44 arbeiders die beroepsmatig blootgesteld zijn, versus 44 leeftijds- en genderovereenkomstige niet-blootgestelde arbeiders (allen in Shanghai, China). Bij de blootgestelde groep werd een verminderd aantal lymfocyten (hematologie en immuniteit) vastgesteld; dit effect werd door US EPA gekozen omdat het een 'early warning' is van een cascade van hematologische en gerelateerde biologische veranderingen.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor benzeen

Op basis van de data van Rotham et al. (1996) berekende US EPA een 'adjusted' BMCL (BenchMark Concentration Level) van 8,2 mg/m³ als Point of Departure (POD). Deze waarde houdt reeds een conversie in van 8h/dag blootstelling naar continue blootstelling, en houdt rekening met het verschil in ademvolumes tussen arbeiders tijdens hun werk (10m³/8h) en algemene bevolking (continu) (20m³/24h). De volgende onzekerheidsfactoren werden toegepast om het POD om te rekenen naar een RfC:

- AF 3 studielengte: 3 (omdat de gemiddelde blootstellingsduur in de studie 6,3 jaar bedroeg (dus minder dan 10 % lifetime)
- AF betrouwbaarheid dosis-respons relatie: 3 factor voor conversie van LOAEL naar NOAEL); BMCL is een 'adverse effect' niveau, daarom werd factor LOAEL --> NOAEL toegepast
- AF intraspecies: 10 (om beschermend te zijn voor gevoelige populatie)
- AF 'quality of database': factor 3 omwille van onvolledigheid van de database; er ontbreekt namelijk een two-generation reproductive/developmental toxicity studie

Toepassen van de assessmentfactoren op de waarde van 8,2 mg/m² (Point of Departure) resulteert in een RfC van 30 µg/m³.

ATSDR (2007)

Naar analogie met US EPA, beschouwt ATSDR (2007) hematotoxiciteit als meest gevoelig eindpunt (verminderd aantal B-cel tellingen).

ATSDR (2007) verkoos de studie van Lan et al. (2004) als sleutelstudie. Het betreft een studie op 250 arbeiders (2/3 vrouwen) blootgesteld aan benzeen in schoenfabrieken in Tianjin (China), en 140 leeftijds- en gender overeenkomstige niet-blootgestelde arbeiders.

ATSDR (2007) verkoos Lan et al. (2004) boven die van Rotham et al. (1996) omdat de meer recente studie van Lan et al. (2004) een grotere cohort betreft dan Rotham et al. (1996).

ATSDR berekende op basis van de Lan et al (2004) studie een $MBC_{0,25sd}$ van 0,42 ppm en een $BMCL_{0,25sd}$ van 0,10 ppm. De Benchmark Concentration $MBC_{0,25sd}$ is de response die 0,25 standard deviaties (sd) lager ligt dan de respons van de controlegroep. De $BMCL_{0,25sd}$ waarde is de ondergrens van het 95 % betrouwbaarheidsinterval van deze $MBC_{0,25sd}$ waarde. ATSDR hanteert de $BMCL_{0,25sd}$ als Point of Departure om de RfC af te leiden voor benzeen.

De berekening van de $MBC_{0,25adj}$ waarde op basis van de data van Lan et al. (2004) werd uitgevoerd aan de hand van EPA's Benchmark Dose Modeling Software.

Een onzekerheidsfactor van 3,5 werd toegepast om blootstellingsduur van de arbeiders (8h/dag en 6d/week) te vertalen naar continue blootstelling. Een factor 10 voor intraspecies variabiliteit werd gehanteerd. Dit resulteerde in een RfC van 0,003 ppm (= 10 µg/m³ benzeen)²³.

OEHHA (2008 en herbevestigd in 2014)

OEHHA (2008) verkoos ook de studie van Lan et al. (2004) als sleutelstudie, maar hanteerde in plaats van EPA's Benchmark Dose Modeling Software een ander BenchMark Dose Model (Hill Model) en berekende een $BMCL_{0,5sd}$ waarde (dit is de response die 0,5 standard deviaties (sd) lager ligt dan de respons van de controlegroep) van 0,476 ppm, die naar omrekening voor continue blootstelling 0,204 ppm bedroeg (' $BMCL_{0,5sd adj}$ (continuous)').

²³ Conversiegetal: Conversie van ppm naar mg/m³ (bij 25°C en 1 atm): $conversiefactor = MW/24,45 = 78,11/24,45; \rightarrow 1 ppm = 3,1947 mg/m^3$ Merk op dat de toegepaste conversie in bronnen licht kan afwijken van dit conversiegetal omwille van afrondingen, en/of conversiegetallen bij andere omstandigheden van temperatuur en druk

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor benzeen

OEHHA paste een AF $\sqrt{10}$ ²⁴ toe voor de vertaling van een subchronische studie naar een chronische periode. OEHHA (2008) achtte het gebruik van een AF voor betrouwbaarheid van de dosis-responscurve niet nodig omdat vertrokken werd van een 'BMCL_{0,5sd}' waarde.

OEHHA (2008) hanteerde een AF van 60 voor intraspecies variabiliteit; deze waarde ligt 2 maal hoger dan de defaultfactor voor intraspecies variabiliteit gehanteerd door OEHHA (hanteert normaal 10 voor toxicokinetiek en $\sqrt{10}$ voor toxicodynamiek).

Voor het geval van benzeen hanteert OEHHA geen afzonderlijke factoren voor toxicokinetiek (TK) en toxicodynamiek (TD), maar hanteert een gezamenlijk getal (nl. 60) voor TK en TD.

OEHHA gebruikt benzeen-specifieke gegevens (Chen et al., 2007) om aan te tonen dat de variatie in metabolische enzyme gen polymorfisme reacties groot is, en acht het daarom raadzaam een factor 60 in plaats van 30 te hanteren voor de combinatie van toxicokinetiek en -dynamiek. Dit getal is volgens OEHHA meer gepast dan de default, om voldoende rekening te houden met (zeer) jonge kinderen (tenslotte is de sleutelstudie een studie uitgevoerd op gezonde volwassenen).

ANSES (2008)

ANSES (2008) maakt geen eigen afleiding maar hanteert de waarde van ATSDR. ANSES verkiest de waarde van ATSDR boven deze van US EPA omdat de waarde van ATSDR gebaseerd is op een recentere, en krachtigere studie (grotere populatie), en op lagere blootstellingsniveaus (die dus nauwer aansluiten bij niveaus waar de algemene bevolking aan blootgesteld is).

Merk hierbij op dat de afleiding van OEHHA (2008) niet in beschouwing werd genomen door ANSES (2008), waarschijnlijk omdat deze nog niet gepubliceerd was.

INDEX (2005)

INDEX vertrekt van de NOAEL (600 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), gekozen door OEHHA (merk op: dit is niet de meest recente keuze van OEHHA), en toepassing van een AF voor intraspecies variabiliteit van 10. Dit resulteerde in een Exposure Limiet van 60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

RIVM (2001)

Baars et al. (2001) vermelden dat recente humane data aantonen dat effecten op beenmerg of aplastische bloedarmoede gemeten werden bij werknemers die gedurende 10 jaar blootgesteld werden aan 3,2 mg/m^3 gedurende 8h/dag niet voorkomen bij dit blootstellingsniveau. Na omrekenen naar levenslange blootstelling (10 jaar/75 jaar; 5dagen/7dagen, en 48 weken/52 weken, en 10/18) en een intraspecies factor van 10 berekent Baars et al. (2001) een TCA (Tolerable Concentration in Air) van 157 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Discussie

De waardes van ASTSR en OEHHA zijn te verkiezen boven deze van US-EPA omdat deze gebaseerd zijn op een recentere en krachtigere studie (Lan et al.,2004).

De waarde van INDEX (2005) laten we links liggen omdat deze niet de meest recente evaluatie van OEHHA in beschouwing heeft genomen, en omdat de argumentatie voor de keuze van de onzekerheidsfactor zwak onderbouwd is. Ook de waarde van RIVM (2001) geef te weinig informatie

²⁴ $\sqrt{10}$: vierkantwortel van 10

over de sleutelstudie, die een hogere NOAEL lijkt te hebben dan andere studies beschikbaar in de literatuur. Ook het type eindpunt gekozen door RIVM lijkt niet het meest gevoelig eindpunt te zijn, en reeds een ernstig effect te zijn (dit is niet te verkiezen om een richtwaarde af te leiden). De evaluatie van OEHHA is gebaseerd op een 'early warning' effect (nl. verminderd aantal lymfocyten (hematologie en immuniteit); het wordt als een 'early warning' beschouwd omdat het de eerste stap is van een cascade van hematologische en gerelateerde biologische veranderingen).

De keuze tussen de waarde van ATSDR versus OEHHA is een twijfelgeval: enerzijds lijkt de waarde van OEHHA beter onderbouwd, omdat er argumentatie gegeven is waarom de default onzekerheidsfactor niet beschermend genoeg is. Anderzijds, is het niet helemaal duidelijk waarop het getal voor onzekerheid intraspecies variabiliteit (60) precies gebaseerd is. Volgens OEHHA (2008) houdt dit getal rekening met de variatie in metabolische enzyme en polymorfisme reacties, maar een exacte becijfering van dit getal ontbreekt.

Een tweede punt van verschil tussen ATSDR en OEHHA is de keuze van het vertrekpunt (POD) en het gehanteerde BenchMark Dose Model. ATSDR neemt als POD een $BMCL_{0.5sd}$ waarde, terwijl OEHHA een $BMCL_{0.25sd}$ waarde gebruikt als vertrekpunt. $BMCL_{0.5sd}$ en $BMCL_{0.25sd}$ zijn de 95% ondergrenzen van de responsen die respectievelijk 0,5 en 0,25 standaard deviaties lager liggen dan de controle respons. $BMCL_{0.25sd}$ ligt ongeveer twee keer lager dan $BMCL_{0.5sd}$.

Om te oordelen welke de meest geschikte waarde als vertrekpunt is, zou een grondige analyse van de BenchMark Dosis modellen nodig zijn. US EPA hanteerde het EPA's Benchmark Dose Modeling Software model, terwijl OEHHA het Hill model gebruikte. Op basis van de documentatie weergegeven in de rapporten van US EPA en OEHHA is het moeilijk om de modellen met elkaar te vergelijken.

Bijgevolg, zonder te beschikken over de volledige achtergrond van de BenchMark modellen en de argumentatie van de AF 60 voor intraspecies variabiliteit gehanteerd door ATSDR, stellen we voor de laagste (meest conservatieve) waarde van beiden te hanteren. De keuze voor de toetsingswaarde voor niet-carcinogene effecten is immers minder cruciaal gezien carcinogene effecten de risico-beoordeling zullen domineren (zie verder).

Besluit: voorstel richtwaarde benzeen binnenmilieu (niet carcinogene effecten)= 3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (chronisch) (basis: OEHHA, 2008)

6.5.2. carcinogene effecten (diepte analyse)

Instantie	Benaming	Waarde
WHO(2010)	Indoor Air Quality Guideline (Eenheidsrisico)	$6,0 \cdot 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$
US EPA IRIS (2000)	Inhalation Unit Risk	$2,2 \cdot 10^{-6}$ - $7,8 \cdot 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$
OEHHA (2009)	Inhalation Unit Risk	$2,9 \cdot 10^{-5}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$
ANSES (2008)	valeurs guide de qualité d 'air interieur	0,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ voor levenslang durende blootstelling overeenkomstig met een excess risk $1 \cdot 10^{-6}$ 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ voor een levenslang durende blootstelling overeenkomstig met een excess risk $1 \cdot 10^{-5}$
ANSES (2014)	VTR (Valeur toxicologique de référence)	$2,6 \cdot 10^{-5}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 0,038 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ voor levenslang durende blootstelling overeenkomstig met een excess risk $1 \cdot 10^{-6}$ 0,38 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ voor een levenslang durende blootstelling overeenkomstig met een excess risk $1 \cdot 10^{-5}$
INDEX (2005)	Inhalation unit ris	$6,0 \cdot 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (zelfde waarde als WHO)
RIVM (2001)	Health based guideline for indoor environment	20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
EC (2008)	Grenswaarde buitenlucht	5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

WHO (2010)

In het rapport betreffende de binnenmilieurichtlijnen van WHO (2010) beschrijft WHO dat er geen veilig blootstellingsniveau voor benzeen kan aanbevolen worden omwille van carcinogene effecten.

De WHO IAQG nemen de unit risk voor benzeen gehanteerd door 'WHO benzene guidelines for benzene' (WHO, 2000) over, dewelke gebaseerd is op de Plioform cohorte.

Verschillende studies betreffende de Plioform cohorte (US) (o.a. Rinsky et al. 1988) liggen aan de basis van het eenheidsrisico afgeleid door WHO.

De Plioform cohorte is de meest bestudeerde cohorte m.b.t. benzeenblootstelling, en wordt algemeen aanvaard als de beste dataset om kankerrisicogetallen ten gevolge van benzeenblootstelling af te leiden.

In deze cohorte werd de mortaliteit van werknemers in twee rubber-hydrochloridefabrieken opgevolgd, in deze cohorte waren de werknemers blootgesteld aan hoge concentraties benzeen (honderden mg/m^3). De incidenties in deze cohortes werden gebruikt om eenheidsrisico's te berekenen.

Het geometrisch gemiddelde van de range aan eenheidsrisico's in deze studies werd door WHO (2000) gebruikt als eenheidsrisico voor benzeen.

WHO (2010) maakt hierbij de bemerking dat er sinds WHO (2000) nieuwe data zijn (o.a. een Chinese cohorte), maar dat het eenheidsrisico afgeleid van deze studies nog niet beschikbaar zijn.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor benzeen

WHO (2010) verwijst ook naar een studie van Crump (1994) die beweert dat multiplicatieve risico-modellen de data beter beschrijven dan additieve risico-modellen en dat concentratie-afhankelijke niet-lineaire modellen meer geschikt zijn voor benzeen dan lineaire modellen. Echter, volgens WHO (2010) zijn deze resultaten preliminair en moeten verder bevestigd worden. In afwachting daarvan, houdt WHO (2010) aan het eenheidsrisico uit de WHO ambient air quality guideline, en ook aan de toepassing van het lineair model bij lage concentraties.

US EPA IRIS (2000)

De studies van Rinsky et al. (1981, 1987) betreffende de Plioform cohorte zijn volgens US EPA de enige studies die toelaten om een kwantitatieve maat (eenheidsrisico) af te leiden. Volgens US EPA hebben andere studies (besproken door US EPA, bvb. Wong 1983, 1987; Ott et al. 1978) teveel beperkingen (zoals confounders, geen goede kwantificatie van de benzeenblootstelling) om de berekening van een eenheidsrisico toe te laten. De studies van Rinsky et al (1981; 1987) hebben als bijkomend voordeel dat ze een breed concentratiebereik benzeen bestrijken.

US EPA verkiest om een range van eenheidsrisico's in plaats van een puntschatting te geven, omwille van de onzekerheden waarmee de blootstellingschattingen werden gedaan in de Plioform cohorte, en omdat verschillende modellen gebruikt werden door verschillende auteurs, die tot andere eenheidsrisico's leidden. De hoogste schatting werd gemaakt door Crump (1992, 1994) en de laagste schatting werd gemaakt door Paustebach et al. (1993). Beiden zijn volgens US EPA evenwaardig, en daarom wordt een range gebruikt ($2,2 \cdot 10^{-6}$ - $7,8 \cdot 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

OEHHA (2009)

De keuze van OEHHA (2009) voor het kankerrisico van $2,9 \cdot 10^{-5}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ is gebaseerd op een referentie naar een document uit 1988 (CHDS, onder proposition 65); de details van de afleiding uit 1988 worden niet weergegeven in OEHHA (2009) en de originele brondocumenten werden niet teruggevonden.

OEHHA (2009) verwijst ook naar een document (OEHHA, 2001) waarin kankerepidemiologie data geanalyseerd werden door OEHHA in het kader van de 'Public Health Goal' (PHG) for Benzene in Drinking Water document (OEHHA, 2001). Daarin werden recentere studies besproken (Yin et al., 1987; Yin et al. 1994; Dosemeci et al. 1994, Travis et al. 1994; Yin et al., 1996); uit deze studies besloot OEHHA (2001) dat de upper-bound estimate op risico van leukemie (gebaseerd op gemiddeldes van een Chinese werkersstudie en een US rubberstudie) in de buurt van de eerder waarde afleid door CHDS in 1988 ligt.

ANSES (2008)

Voor carcinogene effecten hanteert ANSES (2008) een binnenmilieu richtwaarde van $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor een levenslang durende blootstelling overeenkomstig met een excess risk $1 \cdot 10^{-6}$; en een richtwaarde van $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor een levenslang durende blootstelling overeenkomstig met een excess risk $1 \cdot 10^{-5}$. Deze waarden werden overgenomen uit de WHO (2000) Air Quality Guidelines, na een kritische analyse van dit brondocument.

ANSES (2014) <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2004etVG004Ra.pdf>

Voor carcinogene effecten hanteert ANSES (2014) $2,6 \cdot 10^{-5}$ kankerrisico per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en leidt hiervan een richtwaarde van $0,038 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor een levenslang durende blootstelling, overeenkomstig met een excess risk $1 \cdot 10^{-6}$; en een richtwaarde van $0,38 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor een levenslang durende blootstelling overeenkomstig met een excess risk $1 \cdot 10^{-5}$.

Deze waarden zijn afgeleid uit dezelfde Plioform (in het ANSES document “Plioform” genoemd) cohortstudie na grondige heranalyse van de gegevens met een meer gedetailleerde blootstellingsanalyse van de blootgestelde arbeiders (Richardson, 2008) waarbij specifiek in kaart werd gebracht waar de arbeiders precies werkten, in welke leeftijdscategorie en hoe lang ze werden blootgesteld. Op die manier werd een betere inschatting van de jaarlijkse en cumulatieve blootstelling bekomen per leeftijdsgroep. Het doel was om te analyseren hoe de tijd tussen laatste blootstelling en het begin van de ziekte gerelateerd is aan de leeftijd waarop de blootstelling begon en de duur van de blootstelling. De analyse toont aan dat vooral oudere werknemers (>45 j) verhoogde gevallen van leukemie vertoonden in de eerste 10 jaar na blootstelling, terwijl jongeren vrijwel geen verhoogde incidentie vertonen. Dit is een typisch verschijnsel voor stoffen die inwerken op latere carcinogene stadia. Voor een gecumuleerde blootstelling van 10 ppm-jaren benzeen is het bijkomend risico 1,19 (CI 25-95%: 1,1-1,29) gedurende de 10 jaren die volgen na de blootstelling. Er kon geen onderscheid gemaakt worden tussen verschillende types van leukemie omdat het aantal te laag was (n=17).

INDEX (2005)

INDEX baseert zich op het WHO (2000) eenheidsrisico van $6 \cdot 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

RIVM (2007)

De richtlijn voor binnenmilieukwaliteit voor benzeen ($20 \mu\text{g}/\text{m}^3$) in Nederland is afkomstig uit de studie van Baars et al. (2001) die een evaluatie heeft gemaakt van humaan-toxicologische maximaal toelaatbare niveaus. Oorspronkelijk was dit document bedoeld voor bodemkwaliteit, maar de informatie wordt ook gebruikt voor andere toepassingsdomeinen, zoals binnenluchtkwaliteit.

Baars et al. (2001) volgen hierbij het WHO (2000) eenheidsrisico, en zetten het humaan-toxicologische maximaal toelaatbare risico op niveau overeenkomstig met een voorspeld excess risico van $1 \cdot 10^{-4}$ (bij levenslange blootstelling), en komen zo tot een waarde van $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

EC (2008)

Sinds 1.1.2010 is de grenswaarde van $5 \mu\text{g benzeen}/\text{m}^3$ voor luchtkwaliteit van kracht.

Discussie:

- **Keuze eenheidsrisico**

De kwaliteit van de afleiding van de eenheidsrisico's van US EPA en WHO lijken evenwaardig; meer nog, ze zijn gebaseerd op dezelfde data (Plioform cohorte), en de puntwaarde van het eenheidsrisico door WHO ($6 \cdot 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$) ligt binnen het bereik van de range gehanteerd door US EPA ($2,2 \cdot 10^{-6}$ - $7,8 \cdot 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

ANSES (2014) berekent op basis van meer specifieke blootstellingsgegevens uit dezelfde Plioform cohorte een 10x hoger kankerrisico ($2,6 \cdot 10^{-5}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$), dat vergelijkbaar is met het eenheidsrisico dat OEHHA hanteert ($2,9 \cdot 10^{-5}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$) op basis van een referentie naar een document uit 1988 (CHDS, under proposition 65). De exacte achtergrond voor het berekenen van het eenheidsrisico in OEHHA is onvoldoende duidelijk, en wordt daarom hier niet weerhouden.

²⁵ 95% Confidence interval

ANSES gebruikt voor zijn afleiding (2014) de grondige herberekeningen die door Richardson in 2008 werden uitgevoerd op de gegevens van de Plioform cohorte en waarbij de blootstellingsgegevens veel nauwkeuriger in kaart werden gebracht. De analyse toont aan dat vooral oudere werknemers (>45 j) een verhoogde incidentie van leukemie vertonen (in de eerste 10 jaar na blootstelling), terwijl jongeren vrijwel geen verhoogde incidentie vertonen. Dit is een typisch verschijnsel voor stoffen die inwerken op latere carcinogene stadia. Eerdere analyses hebben deze leeftijdsgebonden gevoeligheid niet in rekening gebracht. ANSES beoordeelt deze afleiding als robuust en kwaliteitsvol en stemt de richtwaarde daarom af op deze meest gevoelige groep van oudere mensen.

Op basis van 1) deze erkenning van ouderen als meer gevoelige bevolkingsgroep en 2) de nauwkeurigere blootstellingsgegevens gebruikt voor de afleiding, wordt deze waarde hier ook als basis voor de richtwaarde benzeen voorgesteld. Vertrekkende van het eenheidsrisico van $2,6 \cdot 10^{-5}$ kankerrisico per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en een extra kankerrisico van $1:10^6$, wordt de richtwaarde voor binnenmilieu $0,038 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

- Keuze beschermingsniveau

Bij het toepassen van het eenheidsrisico voor benzeen dient de keuze gemaakt te worden welk beschermingsniveau vooropgesteld wordt bij een richtwaarde.

Behalve RIVM maakt geen enkele instantie hier expliciet een keuze. RIVM zetten het humaan-toxicologische maximaal toelaatbare risico (als basis voor richtlijn binnenluchtkwaliteit) op niveau overeenkomstig met een voorspeld excess risico van $1 \cdot 10^{-4}$ (bij levenslange blootstelling), en komt zo tot een waarde van $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Volgens de algemene procedure voor het opstellen van richtwaardes in het binnenmilieu in Vlaanderen, wensen we met een richtwaarde een hoger beschermingsniveau na te streven, nl. een concentratie die overeenkomt met een levenslang risico van $1 \cdot 10^{-6}$. Toepassing op het ANSES eenheidsrisico leidt tot een richtwaarde van $0,038 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

- Extrapolatie van eenheidsrisico naar een lage concentraties

Het eenheidsrisico voor benzeen is gebaseerd op relatief hoge blootstellingsniveaus (bij arbeidersblootstelling). Doorgaans worden eenheidsrisico's afgeleid van deze relatief hoge blootstellingsniveaus doorgetrokken naar niveaus die voorkomen in omgevingslucht, onder de aanname van lineariteit van de dosis-respons curves over een zeer breed bereik van luchtconcentraties.

Er zijn echter gegevens die de lineariteit van de dosis-respons functie van benzeen in vraag stellen. Baars et al. (2001) haalt enkele mechanistische redenen aan, nl. de geobserveerde carcinogene effecten bij de beroepsblootstelling zijn waarschijnlijk niet volledig te wijten aan genotoxische mechanismen, maar ook bloed- en beenmergtoxiciteit spelen waarschijnlijk een rol bij deze effecten. Bovendien heeft benzeen een ongewoon genotoxisch profiel. Benzeen blijkt niet direct te interageren met DNA onder in vivo omstandigheden en induceert nauwelijks genmutaties.

WHO (2010) verwijst ook naar een studie van Crump (1994) die beweert dat multiplicatieve risico-modellen de data beter beschrijven dan additieve risico-modellen en dat concentratie-afhankelijke niet-lineaire modellen meer geschikt zijn voor benzeen dan lineaire modellen. Echter, volgens WHO (2010) zijn deze resultaten preliminair en moeten verder bevestigd worden. In afwachting daarvan, houdt WHO (2010) aan het eenheidsrisico uit de WHO ambient air quality guideline.

Een tweede argument aangehaald door Baars et al. (2001) is dat de voorspelde incidenties (voorspeld op basis van UR $6 \cdot 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en gemeten benzeenconcentraties) hoger liggen dan de waargenomen incidenties in enkele recente epidemiologische studies (Baars et al., 2001).

Desondanks er aanwijzingen zijn dat een lineair model waarschijnlijk niet volledig de werkelijke vorm van de benzeen dosis-respons relatie beschrijft, zijn er momenteel geen betere modellen, en wordt om voorzichtigheidsredenen toch het linear dosis-respons model gehanteerd.

Kortom, er zijn talrijke onzekerheden (en bezwaren) tegen het toepassen van het excess eenheidsrisico op benzeenconcentraties in omgevingslucht. Toch wordt dit model doorgaans toegepast, uit voorzichtigheidsredenen en omdat er geen kwantitatieve andere (niet-lineaire) modellen gevalideerd zijn.

Bijgevolg wordt het lineair model ook toegepast om een richtwaarde voor benzeen in binnenlucht te berekenen.

Besluit: voorstel richtwaarde benzeen binnenmilieu (carcinogene effecten) = 0,038 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ((basis: ANSES (2014) - op basis van arbeidersblootstelling (Plioform cohort) - $2,6 \cdot 10^{-5}$ kankerrisico per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ rekening houdend met de hogere gevoeligheid van oudere mensen - levenslang durende blootstelling, met een extra risico $1 \cdot 10^{-6}$).

6.5.3. Integratie: niet-carcinogene en carcinogene effecten

De richtwaarde voor carcinogene effecten ($0,038 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ligt lager dan de richtwaarde voor niet-carcinogene effecten, en wordt daarom gekozen.

Besluit: voorstel richtwaarde benzeen binnenmilieu = 0,038 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (basis: eenheidsrisico ANSES, 2014; en aanvaardbaar carcinogeen risico voor richtwaarde: $1 \cdot 10^{-6}$)

6.6. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDE – GEBRUIK ALS INTERVENTIEWAARDE

Op basis van de algemene procedure afleiden richt –en interventiewaardes, rapport referentietraak 2015), wordt de richtwaarde gebaseerd op carcinogene effecten gekozen als de concentratie overeenkomstig met een excess risico van 10^{-6} en de interventiewaarde gebaseerd op carcinogene effecten gekozen als de concentratie overeenkomstig met een excess risico van 10^{-5} ; bijgevolg:

Besluit: voorstel interventiewaarde binnenmilieu benzeen = 0,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (chronisch) (basis: eenheidsrisico ANSES, 2014; en aanvaardbaar carcinogeen risico voor richtwaarde: $1 \cdot 10^{-5}$)

LITERATUURLIJST

- ANSES 2008. Valeurs guides de qualité d'air intérieur. Le benzene.
- ANSES 2014. Valeur toxicologique de reference cancérigène par inhalation pour le benzene. Avis de l'Anses- Rapport d'expertise collective.
- ATSDR. 2007. Toxicological profile for benzene.438 pp.
- Baars et al 2001. Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM Report 711701 025
- Chen Y, et al. 2007. Genetic polymorphisms involved in toxicant-metabolizing enzymes and the risk of chronic benzene poisoning in Chinese occupationally exposed populations. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems* 37(1): 103-12.
- Crump, KS. 1994/ Risk of benzene-induced leukemia: a sensitivity analysis of the Ploofilm cohort with additional follow-up and new exposure estimates. *J Toxicol Environ Health* 42:219-242
- De Brouwere, K. & Cornelis, C. 2016. Protocol for the selection of health-based reference values (RV). VITO.
- Dosemeci M, et al. 1994. Cohort study among workers exposed to benzene in China: II. Exposure assessment. *Am J Ind Med* 26:401-11.
- Dusseldorp A. et al. 2007. Health-based guideline values for the indoor environment. RIVM report 609021044/2007
- EC. 2008. Directive 2008/50/EC of the European Parliament and the of the council of 21 May 2008 on ambient air quality and cleaner air for Europe.
- EC-JRC. 2005. The INDEX project - Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU, pp. 338.
- Health Canada. 2013. Guidance for Benzene in Residential Indoor Air. Science Assessment Document.
- Lan et al. (2004a): Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science* 306: 1774-1776
- Lan Q, Zhang L, Li G, et al. 2004a. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science* 306:1774-1776.
- OEHHA. 2008. Technical Supporting Document for Noncancer RELs, Appendix D. Individual Acute, 8-Hour, and Chronic Reference Exposure Level Summaries (updated July 2014). In OEHHA (ed) TSD for Noncancer RELs.
- OEHHA. 2009 Technical Support Document for Cancer Potency Factors , Appendix B: Chemical-Specific Summaries of the Information Used to Derive Unit Risk and Cancer Potency Values.
- Ott MG et al. 1978. Mortality among individuals occupationally exposed to benzene. *Arch Environ Health* 33:3-9.
- Paustenbach, D; Bass, R; Price, P. (1993) Benzene toxicity and risk assessment, 1972-1992: implications for future regulation. *Environ Health Perspect* 101 (Suppl 6):177-200.
- Rinsky, RA; Smith, AB; Hornung, R; et al. (1987) Benzene and leukemia: an epidemiological risk assessment. *N Eng J Med* 316:1044-1050
- Rinsky, RA; Young, RJ; Smith, AB; et al. (1981) Leukemia in benzene workers. *Am J Ind Med* 2:217-245.
- Rothman, N; Li, GL; Dosemeci, M; et al. (1996a) Hematotoxicity among Chinese workers heavily exposed to benzene. *Am J Ind Med* 29:236-246.
- Travis et al. 1994. Hematopoietic malignancies and related disorders among benzene-exposed workers in China. *Leuk Lymphoma* 14:91-102.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor benzeen

- US EPA IRIS. 2000. Toxicological review of benzene (cancer effects). In support of Summary information of the Integrated Risk Information System (IRIS) .
- US EPA IRIS. 2002. Toxicological review of benzene (noncancer effects). In support of Summary information of the Integrated Risk Information System (IRIS) 180 p.
- WHO .2000. Air Quality Guidelines for Europe WHO Regional Publications, European Series.
- WHO. 2010. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants. World Health Organization. World Health Organization., Geneva.
- Wong O. 1983. An industry-wide mortality study of workers exposed to benzene Submitted to the Chemical Manufacturers Association. Environmental Health Associates, Berkeley, CA
- Yin et al. 1987. Leukaemia in benzene workers: a retrospective cohort study. Br J Ind Med 44:124-128.
- Yin et al. 1994. Cohort study among workers exposed to benzene in China: I. General methods and resources. Am J Ind Med 26:383-400.
- Yin et al. 1996. A cohort study of cancer among benzene-exposed workers in China: Overall results. Am J Ind Med 29:227-235.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor niet-cyclische alifatische C4-C11 aldehydes

7. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor niet-cyclische alifatische C4-C11 aldehydes

Volgens format 'protocol selectie gezondheidkundige toetsingswaarden (De Brouwere en Cornelis, 2016):

7.1. BLOOTSTELLINGSSITUATIE

- » Vraagstelling: gezondheidkundige afleiding van van richt – en interventiewaarde voor niet-cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes in binnenlucht
- » Te gebruiken in generieke context; toe te passen op verschillende types binnenmilieus (woningen, scholen, openbare gebouwen,...); dus ook locaties waar gevoelige groepen kunnen aanwezig zijn

7.2. ALGEMENE INFORMATIE

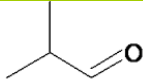
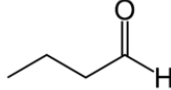
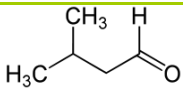
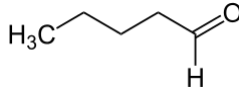


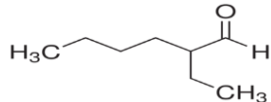
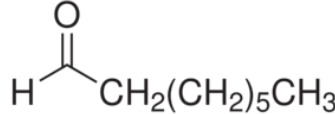
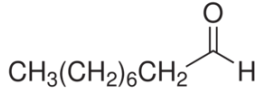
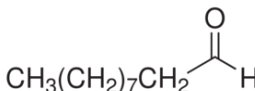
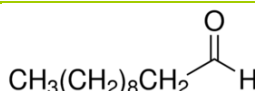
Stof identificatie (naam, CAS nr)	Niet-cyclische alifatische C ₄ -C ₁₁ aldehydes ²⁶ ; mengsel van methylpropanal, n-butanal, 3-methylbutanal, n-pentanal, n-hexanal, n-heptanal, 2-ethylhexanal, n-octanal, n-nonanal, n-decanal; n-undecanal CAS nrs: 78-84-2; 123-72-8; 590-86-3; 110-62-3; 66-25-1; 111-71-7; 123-05-7; 124-13-0; 124-19-6; 112-31-2; 112-44-7
Datum van afleiding	September 2016
Auteur	Katleen De Brouwere (VITO)
Reviewer	Lieve Geerts (VITO)
Blootstellingsduur – en route	Inhalatie, chronische blootstelling
Context voor het gebruik van de richtwaarde	Generieke context; te gebruiken bij evaluatie van metingen niet-cyclische alifatische C ₄ -C ₁₁ aldehydes in het binnenmilieu

De benaming, CAS-nummers, formule en chemische structuur van de aldehydes die tot de groep van de niet-cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes behoren wordt weergegeven in Tabel 14.

²⁶ niet-cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes worden als groep beschouwd, en er wordt een richt- en interventiewaarde voor de groep opgesteld in plaats van richt-en interventiewaarden van de afzonderlijke stoffen uit deze groep op te stellen

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor niet-cyclische alifatische C4-C11 aldehydes

Tabel 14: benaming, CAS nummer, formule en chemische structuur van de aldehydes die tot de groep van niet-cyclische alifatische C4-C11 aldehydes behoren

Naam	CAS-nr	Formule	Structuur
methylpropanal	78-84-2	C ₄ H ₈ O	
n-butanal	123-72-8	C ₄ H ₈ O	
3-methylbutanal	590-86-3	C ₅ H ₁₀ O	
n-pentanal	110-62-3	C ₅ H ₁₀ O	
n-hexanal	66-25-1	C ₆ H ₁₂ O	
n-heptanal	111-71-7	C ₇ H ₁₄ O	
2-ethylhexanal	123-05-7	C ₈ H ₁₆ O	
n-octanal	124-13-0	C ₈ H ₁₆ O	
n-nonanal	124-19-6	C ₉ H ₁₈ O	
n-decanal	112-31-2	C ₁₀ H ₂₀ O	
n-undecanal	112-44-7	C ₁₁ H ₂₂ O	

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor niet-cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes

Er wordt de voorkeur gegeven aan een richtwaarde voor de groep van de verschillende aldehydes binnen de groep “niet cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes” omdat de stoffen binnen deze groep een gemeenschappelijk effect uit op het organisme uitoefenen, en dit via hetzelfde werkingsmechanisme. Ze veroorzaken allen irritatie (als gevolg van squameuze metaplasie²⁷) als kritisch eindpunt, waarbij dit effect veroorzaakt wordt door de gemeenschappelijke aldehyde-groep (C₃H₅O) en niet door de alifatische groep, die verschilt in lengte (van C₁ – C₁₀) tussen de verschillende stoffen binnen deze groep (JRC, 2013). Bijgevolg kan bij het samen voorkomen van deze stoffen een effect ontstaan die in verhouding staat tot *de som* van de concentratie van deze aldehydes. Bovendien komen aldehydes binnen deze groep dikwijls samen voor in binnenmilieu, het is bijgevolg nuttig om richt/interventiewaarden voor de groep af te leiden.

7.3. GETRAPPT NIVEAU VAN SELECTIE

‘in-depth evaluation’ werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (binnenmilieubesluit).

7.4. CLASSIFICATIE VAN CARCINOGENITEIT

Aangezien geen enkele instantie classificatie van carcinogeniciteit gemaakt heeft voor niet cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes als groep, werd de classificatie van de afzonderlijke stoffen uit deze groep opgezocht (zie Tabel 15).

²⁷ Is een omkeerbare verandering in de epitheelcellen onder invloed van een externe stimulus; na het verwijderen van de stimulus herstelt de epitheelfunctie zich

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor niet-cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes

Tabel 15: classificatie van carcinogeniteit voor de aldehydes uit de groep van de cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes volgens IARC, US EPA, EU-GHS en NTP

Naam	CAS-nr	IARC ²⁸	US EPA ²⁹	EU-GHS	NTP (1 ^{3th} Edition RoC: 2014)
methylpropanal	78-84-2	Niet in IARC lijst (dus geen classificatie)	Stof niet in US EPA IRIS database	Geen geharmoniseerde classificatie ³⁰	Niet op de 13th Edition RoC list
n-butanal	123-72-8	Niet in IARC lijst (dus geen classificatie)	Stof niet in US EPA IRIS database	Wel geharmoniseerde classificatie: stof niet geïnclassificeerd als carc.	Niet op de 13th Edition RoC list
3-methylbutanal	590-86-3	Niet in IARC lijst (dus geen classificatie)	Stof niet in US EPA IRIS database	Geen geharmoniseerde classificatie	Niet op de 13th Edition RoC list
n-pentanal	110-62-3	Niet in IARC lijst (dus geen classificatie)	Stof niet in US EPA IRIS database	Geen geharmoniseerde classificatie	Niet op de 13th Edition RoC list
n-hexanal	66-25-1	Niet in IARC lijst (dus geen classificatie)	Stof niet in US EPA IRIS database	Geen geharmoniseerde classificatie	Niet op de 13th Edition RoC list
n-heptanal	111-71-7	Niet in IARC lijst (dus geen classificatie)	Stof niet in US EPA IRIS database	Geen geharmoniseerde classificatie	Niet op de 13th Edition RoC list
2-ethylhexanal	123-05-7	Niet in IARC lijst (dus geen classificatie)	Stof niet in US EPA IRIS database	Geen geharmoniseerde classificatie	Niet op de 13th Edition RoC list
n-octanal	124-13-0	Niet in IARC lijst (dus geen classificatie)	Stof niet in US EPA IRIS database	Geen geharmoniseerde classificatie	Niet op de 13th Edition RoC list
n-nonanal	124-19-6	Niet in IARC lijst (dus geen classificatie)	Stof niet in US EPA IRIS database	Geen geharmoniseerde classificatie	Niet op de 13th Edition RoC list
n-decanal	112-31-2	Niet in IARC lijst (dus geen classificatie)	Stof niet in US EPA IRIS database	Geen geharmoniseerde classificatie	Niet op de 13th Edition RoC list
n-undecanal	112-44-7	Niet in IARC lijst (dus geen classificatie)	Stof niet in US EPA IRIS database	Geen geharmoniseerde classificatie	Niet op de 13th Edition RoC list

²⁸ Meest recente lijst van IARC geraadpleegd in september 2016

²⁹ Meest recente versie van US EPA IRIS database geraadpleegd in september 2016

³⁰ Geharmoniseerde classificatie betekent dat de stof opgenomen is in Annex VI van de CLP Regulatorie (No 1272/2008) en de bevoegde autoriteiten de classificatie hebben geëvalueerd. Stoffen met een niet-geharmoniseerde classificatie komen niet voor in Annex VI van de CLP regulatorie. Evenwel hebben producenten van deze stoffen vaak zelf een classificatie toegekend aan deze stoffen. Deze niet-geharmoniseerde classificaties zijn raadpleegbaar in de ECHA databank.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor niet-cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes

Bronnen geraadpleegd:

- IARC classification: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php
- US EPA classification: http://www.epa.gov/iris/search_keyword.htm
- EU-GHS classification: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database>
- NTP (National Toxicology Program): report on carcinogens: <http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index.html>

Alifatische niet-cyclische C₄-C₁₁ aldehyde komen niet voorkomen op de meest recente lijst van stoffen met een classificatie voor carcinogeniteit van IARC en NTP (13th Edition RoC lijst). De CAS nrs van de stoffen uit Tabel 15 werden niet teruggevonden in de US EPA IRIS databank.

Butanal heeft volgens de geharmoniseerde classificatie van de CLP Regulatorie (No 1272/2008) geen indeling als carcinogene stof. Voor de andere alifatische niet-cyclische C₄-C₁₁ aldehydes is er geen geharmoniseerde classificatie beschikbaar.

Conclusie: voor alifatische niet-cyclische C₄-C₁₁ aldehydes kunnen we aannemen dat ze waarschijnlijk niet als carcinogeen dienen beschouwd te worden. Bijgevolg dient bij het afleiden van richt- en interventiewaarden enkel met niet- carcinogene effecten rekening gehouden te worden.

7.5. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS RICHTWAARDEN

Onderzochte bronnen (primaire en secundaire bronnen uit protocol toetsingswaarden):

Primair:

WHO / Guidelines for Indoor Air Quality : <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2010/who-guidelines-for-indoor-air-quality-selected-pollutants>

WHO Air Quality Guidelines: http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/outdoorair_agg/en/
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf

US EPA IRIS : www.epa.gov/iris:

ATSDR MRL : http://www.atsdr.cdc.gov/mrls/pdfs/atsdr_mrls.pdf

Resultaat: geen toetsingswaarden uit primaire bronnen gevonden: noch voor de groepsparameter (niet-cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes); noch voor een of meerdere van de stoffen die deel uit maken van de groep

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor niet-cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes

Secundair:

Cal EPA OEHA : <http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp>

ANSES VTR: <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-référence-vtr>

Health Canada : <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php>

First priority compounds list:

<http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/index-eng.php>

Second priority compounds list:

<http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl2-lsp2/index-eng.php>

Residential Indoor Air Quality Guidelines: <http://healthycanadians.gc.ca/healthy-living-vie-saine/environnement-environnement/air/guidelines-lignes-directrices-eng.php>

Resultaat: geen toetsingswaarden uit secundaire bronnen gevonden: noch voor de groepsparameter (niet-cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes); noch voor een of meerdere van de stoffen die deel uit maken van de groep

Tertiair:

Bijkomend werd als tertiaire bronnen de volgende documenten onderzocht:

- Onderbouwing van Duitse Richtwaarden voor binnenmilieu (UBA) (Bundesgesundheitsblatt, 2009)
- EU LCI waarden voor de stoffen (ECA rapport 29; JRC, 2013)
- Franse binnenmilieurichtlijnen bevatten geen bepalingen voor C₄-C₁₁ aldehydes
<https://www.anses.fr/fr/system/files/ANSES-Ft-VGAlpublieesEN.pdf>

In het INDEX project (EC-JRC, 2005) komen C₄-C₁₁ aldehydes niet aan bod:

http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_exs_02.pdf;

RIVM database:

Uit de RIVM bronnen die vermeld worden in het protocol toetsingswaarden:

- <http://www.rivm.nl/rvs/Normen>: geen gegevens voor C₄-C₁₁ aldehydes
- <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>: (Baars et al.; 2001): geen gegevens voor C₄-C₁₁ aldehydes
- In het RIVM document 'binnenmilieurichtlijnen' (Dusseldorp et al., 2007) http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2008/februari/Health_based_guideline_values_for_the_indoor_environment worden aldehydes zeer summier besproken, maar is er geen richtwaarde voor C₄-C₁₁ aldehydes afgeleid of voorgesteld.

EU-LCI waarden (LCI: 'lowest concentration of interest') zijn waarden die gebruikt worden voor de gezondheidskundige evaluatie van emissies uit bouwmaterialen in testkamers. Indien testkamermetingen beneden deze EU-LCI waarden liggen, worden gebruikers van deze bouwmaterialen geacht beschermd te zijn tegen schadelijke effecten ten gevolge van chronische blootstelling aan deze geëmitteerde stoffen. EU-LCI waarden zijn dus ook 'geen effect waarden' (zoals RW II en richtlijnen binnenmilieukwaliteit) (ECA rapport 29, JRC, 2013).

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor niet-cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes

Niettegenstaande het toepassingsdomein van EU –LCI waarden afgestemd is op testkamers en niet op binnenluchtmetingen in woningen, is de afleiding van EU –LCI waarden zeer gelijklopend als de afleiding van binnenluchtrichtlijnen (ECA rapport 29, JRC, 2013). Indien er voor bepaalde stoffen (zoals in dit geval voor C₄-C₁₁ aldehydes) geen binnenluchtrichtlijnen gevonden worden, kan EU –LCI waarden dus beschouwd worden als een valabele tertiaire bron.

Resultaat: voor alifatische niet-cyclische C₄-C₁₁ aldehydes zijn er Duitse richtwaardes voor het binnenmilieu beschikbaar (UBA), als ook EU-LCI waardes (gezondheidskundige toetsingswaardes voor emissies uit bouwmaterialen)

7.5.1. Niet carcinogene effecten (in depth evaluation)

Tabel 16: overzicht van richtwaarden voor chronische blootstelling aan C₄-C₁₁ aldehydes (niet-carcinogene effecten) uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen

Instantie	Benaming	Waarde
UBA (2009)	Richtwerte(RWI) ('vorsorgerichtwert')	RW I (C ₄ -C ₁₁ aldehyde)= 0,1 mg/m ³
	Richtwerte II (RW II) ('gefahrenrichtwerte')	RW II (C ₄ -C ₁₁ aldehyde) = 2 mg/m ³
JRC (2013)	EU LCI (Lowest Concentration of Interest)	LCI butanal= 650 µg/m ³ LCI pentanal = 800 µg/m ³ LCI hexanal, eptanal; octanal, nonanal, decanal en 2-ethylhexanal = 900 µg/m ³

Noch WHO, ATSDR, OEHHA, US-EPA-IRIS, Health Canada, INDEX hebben toxicologische profielen of toxicologische referentiewaarden voor inhalatie voor alifatische, niet cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes opgesteld.

De EU-LCI werkgroep heeft voor 9 van deze componenten individuele EU-LCI waarden afgeleid, terwijl de Duitse werkgroep binnenlucht richtwaarden één waarde voor de **groep van** niet cyclische alifatische, C₄-C₁₁ aldehydes heeft opgesteld.

Hoewel de EU-LCI werkgroep voor individuele componenten een EU-LCI waarde heeft opgesteld, worden in praktijk deze toch gecombineerd tot een groepsparameter bij het berekenen van een R-waarde ($R = \sum C_i/LCI_i$) die als maat gebruikt wordt voor de gezondheidsevaluatie van bouwmaterialen.

Bovendien zijn de EU-LCI waarden van individuele componenten van deze groep, niet cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes allen afgeleid op basis van de EU-LCI waarde van n-butanal vermits ervoor andere componenten niet voldoende adequate data beschikbaar zijn (ECA rapport 29, JRC, 2013).

Beide bronnen (EU-LCI en Duitse richt- en interventiewaarden) argumenteren dat er voor de gezondheidsevaluatie van deze niet-cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes geen adequate humane studies beschikbaar zijn, en baseren zich bijgevolg op de beschikbare dierproeven.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor niet-cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes

De Duitse werkgroep binnenlucht richtwaarden heeft zich bij afleiding de richt-en interventiewaarde voor de **groep van** niet cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes gebaseerd op toxicologische informatie van n-butanal. De afgeleide RichtWerte II³¹ (RW II) waarde van 2 mg/m² voor n-butanal (afgeronde waarde van 1.6 mg/m³) werd hierbij vertaald tot een RW II waarde van 2 mg/m² voor de som van alle niet cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes vermits er te weinig geschikte data (LOAEL of NOAEL waarde) beschikbaar zijn i.v.m. inhalatie toxiciteit voor hogere homologe stoffen dan n-butanal (Duitse werkgroep binnenlucht richtwaarden; 2009). Het benaderen van de groep niet cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes als groep, en het gebruik van de NOAEL waarde van butanal als meest conservatieve benadering voor de groep wordt ondersteund door een vergelijking van RD50³² waarden voor sensorische irritatie bij muizen bij blootstelling aan individuele aldehydes uit de groep, nl. butanal (RD50 = 3050 mg/m³), methylpropanal (RD50 = 12500 mg/m³), pentanal (RD 50 = 3920 mg/m³), 3-methylbutanal (RD 50 = 3530 mg/m³), hexanal (RD 50 = 4320 mg/m³) en 2-ethylbutanal (3540 mg/m³) (Steinhagen & Barrow, 1984). Deze dierenproeven tonen immers aan dat de componenten uit de groep van niet cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes hetzelfde type effect veroorzaken, bij vergelijkbare dosissen waarbij de butanal de laagste RD50 heeft en dus de meest schadelijke stof is uit de groep van deze aldehydes. Merk hierbij op dat de RD50 waarden niet gebruikt worden als basis om een richtwaarde af te leiden; richtwaarden worden immers afgeleid van NOAEL waarden.

Beide afleidingen (EU-LCI en Duitse richt-en interventiewaarden) zijn bovendien gebaseerd op dezelfde studies, namelijk de subchronische inhalatiestudie op ratten (Union Carbide Corporation, 1979; en de vervolgstudie van Union Carbide Corporation, 1980³³). In deze subchronische inhalatiestudies met butanal werd inflammatie van het neusepitheel van de ratten vastgesteld, gevolgd door niet-neoplastisch een degeneratieve beschadiging van het weefsel.

De afleiden van EU LCI en Duitse richt-en interventiewaarden verschillen echter in twee zaken met elkaar, namelijk 1) in het gekozen vertrekpunt: een EU-LCI vertrekt van de NOAEC waarde (50 ppm) 145 mg/m³³⁴) terwijl een Duitse richtwaarde (RW II)- vetrekt van de LOAEC waarde (125 ppm; 360 mg/m³), en 2) het verschil in toegepaste onzekerheids- en beoordelingsfactoren.

Het verschil in gekozen vertrekpunt (NOAEC versus LOAEC) is logisch gezien het verschil in definities van EU LCI waarde (*een concentratie, waarbij geen nadelige effecten op gezondheid te verwachten zijn*), en de Duitse richtwaarde II (*laagste dosis bij de mens waarbij een schadelijk effect niet uit te sluiten is*)

Het verschil in toegepaste onzekerheid- en beoordelingsfactoren wordt hieronder uitgelegd:

Onzekerheid- en beoordelingsfactoren toegepast door EU-LCI (JRC, 2013):

³¹ RichtWerte II is de laagste concentratie in binnenlucht waarbij een negatief gezondheidseffect niet uitgesloten is (de Duitse RichtWerte II is bijgevolg vergelijkbaar met de interventiewaarde het Vlaams BinnenMilieuBesluit)

³² RD50 is de concentratie waarbij de response 50 % bedraagt ten opzichte van de referentiesituatie

³³ Deze originele referenties werden niet teruggevonden; wel werd een beschrijving gevonden in het volgende OECD document: OECD SIDS (2005) N-Valeraldehyde. UNEP Publications, Washington. Unter: <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/110623.pdf>

³⁴ Conversie van ppm naar mg/m³ (bij 25°C en 1 atm): conversiefactor = MW/24,45 = 72,11/24,45 → 1 ppm = 2,949 mg/m³ Merk op dat de de toegepaste conversie in brondocumenten licht kan afwijken van dit conversiegetal omwille van afrondingen, en/of conversiegetallen bij andere omstandigheden van temperatuur en druk

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor niet-cyclische alifatische C4-C11 aldehydes

De EU-LCI gebruikt als extrapolatiefactoren:

- Extrapolatiefactor blootstellingsduur: factor 5,6 (6h/24h; 5d/7d)

Deze extrapolatie vertaalt de blootstellingsduur van de dierproeven (6h/dag en 5dagen/week) naar continue blootstelling (24h/dag, 7dagen/week) voor de mens.

- Factor voor studie lengte, nl. extrapolatie subchronisch -> chronisch: 2

EU-LCI volgt de REACH default factor van 2 voor het vertalen van subchronische naar chronische studies bij lokale effecten (ECHA, 2012).

- Factor voor Intraspecies verschillen: 10

EU-LCI volgt de REACH default factor van 10 voor intraspecies verschillen

- Factor voor “quality of database”: 2

factor 2 omdat de kwaliteit van de data als basis onvoldoende geacht wordt door de EU-LCI werkgroep

- **Totale beoordelingsfactor (Total Assessment Factor (TAF):**

bijvolg:

Dit geeft een TAF van 224 ($5,6 \cdot 2 \cdot 10 \cdot 2 = 224$)

EU-LCI Waarde = $\text{NOAEC}/\text{TAF} = 145/224 = 647 \mu\text{g}/\text{m}^3 \rightarrow$

afgerond naar $650 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Onzekerheids- en beoordelingsfactoren toegepast voor het afleiden van Duitse RW I en RW II waarden (UBA, 2009); Bundesgesundheitsblatt 2009):

Duitse richtwaarde II is gebaseerd op volgende extrapolatiefactoren:

- Extrapolatiefactor blootstellingsduur: factor 5,6 (6h/24h; 5d/7d)

Deze extrapolatie vertaalt de blootstellingsduur van de dierproeven (6h/dag en 5 dagen/week) naar continue blootstelling (24h/dag, 7 dagen/week) voor de mens.

- Factor voor studie lengte, nl. extrapolatie subchronisch -> chronisch: 4

De waarde van 4 voor de extrapolatie van een subchronische³⁵ studie naar chronische blootstellingsduur is gebaseerd op de waarde voorgesteld in de BMAS studie (2006) van het Duitse Comité Gevaarlijke Stoffen. Merk op dat deze gehanteerde waarde een factor 2 hoger ligt dan de REACH default voor het vertalen van subchronische naar chronische studies bij lokale effecten.

- Factor voor interspecies variabiliteit: 1

Voor interspecies variabiliteit wordt meestal een factor 10 gebruikt. Deze extrapolatie is alleen geldig voor systeemische effecten, maar niet voor de lokale effecten op de ademhalingswegen, zoals irritatie (BMAS, 2006). Voor lokale effecten bepaalt de dosis van een stof (of het actieve

³⁵ Subchronisch: blootstellingsduur tussen 30 dagen tot max. 10 percent van totale levensduur (typisch 90 dagen in labo testen met proefdieren)

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor niet-cyclische alifatische C4-C11 aldehydes

bestanddeel) per oppervlakte-eenheid de mate van toxiciteit. Met betrekking tot lokale effecten in de ademhalingswegen zijn ratten gevoeliger dan mensen omdat ratten, in tegenstelling tot mensen, steeds ademen via de neus en omdat ze een groter reukepitheel hebben dan mensen. Het Duitse Comité Gevaarlijke Stoffen (BMAS, 2006) is daarom van mening dat, in de afwezigheid van stof-specifieke gegevens, in principe dezelfde gevoeligheid van mensen en dieren kan aangenomen worden, en dus een interpecies factor van 1 voldoende is voor dit type van effecten.

- Factor voor intraspecies variabiliteit: 5

Voor de intraspecies variabiliteit van inhalatie irritatie werd een factor 5 gehanteerd voor de afleiding van de RWI II waarde; deze factor 5 werd afgeleid op basis van de studie van Nielsen et al. (2007), die de variabiliteit in gevoeligheid bij kortdurende blootstelling bestudeerde; wat resulteerde in een factor 6 voor de verhouding van het 95^{ste} percentiel tot de gemiddelde concentratie waarbij gevoeligheid optrad (Alexeeff et al., 2002). Ook in termen van interindividuele variabiliteit van irritatie in de neus werd gevonden dat de meerderheid (97,5%) in de algemene populatie beschermd is door het toepassen van een factor 5 op de gemiddelde neusirritatie drempelwaarde (Hau et al., 2000).

- Factor voor gevoelige populaties (kinderen): 2

Kennis betreffende gevoeligheid van kinderen voor irriterende stoffen zoals C₄-C₁₁ aldehydes ontbreekt. Om dit gebrek aan kennis op te vullen werd een een onzekerheidsfactor van 2 gehanteerd om de RWI II af te leiden (factor 2 werd afgeleid uit de studie van van Nielsen et al. (2007)).

- **Totale beoordelingsfactor**

De combinatie van deze onzekerheids- en beoordelingsfactoren (TAF) bedraagt 224 (5,6 x 4 x 5 x 2 = 224).

dus

Duitse richtwaarde II = LOAEC/TAF = 360/224 = 1,6 mg/m³ → afgerond naar 2 mg/m³.

De Duitse richtwaarde I³⁶ is enerzijds gebaseerd op de standaard extrapolatiefactor van 10 bij omzetten RW II van naar RWI Bijkomend werd een onzekerheidsfactor van 2 toegepast omwille van een mogelijke onaangenaam geur die reeds voorkomt bij lage aldehydeconcentraties (bvb. octanal).

dus

Duitse richtwaarde I = Duitse richtwaarde II / (10 x 2) = 0.1 mg/m³

³⁶ De Duitse RichtWerte I is de binnenluchtconcentratie waarbij verwacht wordt dat er geen nadelige effecten optreden; bijgevolg is deze waarde vergelijkbaar met de richtwaarde uit het Vlaams binnenmilieubesluit

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor niet-cyclische alifatische C4-C11 aldehydes

Dissussie verschillen in gebruikte Onzekerheid- en beoordelingsfactoren toegepast door beide instanties

Uit bovenstaande paragrafen blijkt dat beide instanties voor blootstellingsduur, betrouwbaarheid van dosis-responsrelatie en interspeciesvariatie dezelfde waarden hanteren (respectievelijk 5,6; 1 en 1). Niettegenstaande er voor de andere factoren verschillen zijn (factor 5 versus 10 voor intraspeciesvariatie; factor 1 versus 2 voor gevoelige groepen; factor 1 versus 2 voor kwaliteit van de data), is de totale onzekerheid- en beoordelingsfactor ('TAF) wel gelijk (waarde : 224), en houden beide waarden er dus een hetzelfde niveau van omgaan met onzekerheden op na.

Bijgevolg is een discussie over de meest geschikte afzonderlijke onzekerheidsfactoren weinig zinvol. Er wordt geconcludeerd dat beide afleidingen met hetzelfde niveau van onzekerheidsfactoren gewerkt hebben, en deze overeenkomst een goede basis vormt voor het gebruik van deze waarden in het kader van het Vlaams BinnenMilieuBesluit.

7.5.2. Welke waarde(s) weerhouden voor BiMi-besluit?

Richtwaarde

Indien de EU-LCI waarde voor butanal gekozen wordt als basis voor de richtwaarde voor niet cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes, bedraagt deze 650 µg/m³ ((afgerond: 650 µg/m³; niet afgerond 647 µg/m³).

Indien we vertrekken van de RW II³⁷ waarde voor niet cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes ((afgeronde waarde: 2000 µg/m³; niet afgeronde waarde: 1607 µg/m³) dient nog de conversie gemaakt te worden van een LOAEC gebaseerde waarde (basis voor RW II) naar een NOAEC gebaseerde waarde vermits een richtwaarde een geen schadelijk-effect waarde is (*hoogste dosis bij de mens waarbij geen schadelijk effect verwacht wordt*).

Hiervoor wordt de ratio van NOAEC/LOAEC gebruikt, en

voorstel richtwaarde = NOAEC/LOAEC x RW II = 145 mg/m³/360 mg/m³ x 1620 µg/m³ = 647 µg/m³

Besluit: beide vertrekpunten (EU –LCI waarde voor butanal en RW II waarde voor niet cyclische C₄-C₁₁ aldehydes) leiden tot hetzelfde **voorstel voor richtwaarden binnen het Vlaams Binnenmilieubesluit voor niet cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes: 650 µg/m³.**

³⁷ Merk op dat binnen het Duits systeem eerst een RW II wordt opgesteld, en vandaaruit een RW I wordt berekend. Daarom verkiezen we om te starten van de RW II waarde om Vlaamse richtwaarden voor binnenmilieu af te leiden.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor niet-cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes

Opmerkingen:

- *Verskil met RW I waarde*

De Duitse RW I waarde (equivalent met de definitie 'richtwaarde' uit het Vlaams BinnenMilieuBesluit) bedraagt 100 µg/m³; dus bijna factor 7 lager dan de waarde die hierboven voorgesteld wordt als richtwaarden binnen het Vlaams Binnenmilieubesluit.

De RW I waarde werd afgeleid vertrekkende van de RW II waarde, waarop een onzekerheidsfactor van 10 werd toegepast. Deze 'standaard' onzekerheidsfactor van 10 is afkomstig uit het basisschema voor richt- en interventiewaarden (IRK, 1996), en dient als conversie van een 'effect waarde' tot een 'geen effect waarde'. Op deze resulterende waarde (200 µg/m³) werd nog een extra onzekerheidsfactor van 2 toegepast omwille van de lage geurdrempel (0,02 mgm³) van octanal; aldus werd een RW I waarde van 100 µg/m³ bekomen.

Echter, vermits geurwaarneming niet per definitie als een schadelijk gezondheidseffect beschouwd wordt, en vermits we verkiezen te werken met studie-specifieke LOAEC/NOAEC conversiefactoren (in het geval van de Union Carbide Corporation (1979 en 1980) bedraagt deze factor 2,5 in plaats van een default factor (10, gebruikt in Duitse context), stellen we voor om **binnen de context van het Vlaams Binnenmilieubesluit af te wijken van de Duitse RW I waarde. Feitelijke, studie-specifieke ratio's van LOAEL/NOAEL op basis van waarnemingen zijn immers te verkiezen boven defaults.**

- *Groepsparameter*

De EU-LCI waarde en de Duitse RW II waarden verschillen ook in hun toepassingsgebied betreffende de stof of groep stoffen:

De EU-LCI werkgroep heeft voor 9 van deze componenten individuele EU-LCI waarden afgeleid (van 650 µg/m³ voor butanal tot 900 µg/m³ voor undecanal), terwijl de Duitse werkgroep binnenlucht richtwaarden een voor de **groep** niet cyclische alifatische, C₄-C₁₁ aldehydes heeft opgesteld. De verschillen in EU-LCI waardes tussen de individuele componenten in de groep van alifatische, niet cyclische C₄-C₁₁ aldehydes zijn gebaseerd op de verschillen in moleculair gewicht; ratio's van moleculaire gewichten werden als schalingsfactoren gebruikt om de EU-LCI butanal om te rekenen naar een EU-LCI waarde voor andere componenten.

Hoewel de EU-LCI werkgroep voor individuele componenten EU-LCI waarde heeft opgesteld, worden in praktijk deze toch gecombineerd tot een groepsparameter bij het berekenen van een R-waarde ($R = \sum C_i/LCI_i$) die als maat gebruikt wordt voor de gezondheidsevaluatie van bouwmaterialen.

Bovendien zijn de EU-LCI waarden van individuele componenten van deze groep alifatische, niet cyclische C₄-C₁₁ aldehydes allen afgeleid op basis van de EU-LCI waarde van n-butanal vermits er voor andere componenten niet voldoende adequate data beschikbaar zijn (ECA rapport 29, JRC, 2013). Kortom, beide bronnen ondersteunen direct of indirect de groepsgerichte benadering voor afleiding of toepassing van componenten uit de groep van niet-cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor niet-cyclische alifatische C4-C11 aldehydes

7.5.3. Carcinogene effecten (diepte analyse)

niet van toepassing (zie besluit 7.4)

7.5.4. Integratie: niet-carcinogene en carcinogene effecten

Besluit: voorstel richtwaarde niet-cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes binnenmilieu = 650 µg/m³ (basis: UBA, 2009 en JRC, 2013)

7.6. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS INTERVENTIEWAARDEN

Procedure: richtwaarde, vermenigvuldigd met de ratio LAOEL/NOAEL (zie algemene procedure afleiden interventiewaarde):

(niet afgeronde) Richtwaarde = 647 µg/m³ (zie 3.5)

Ratio LOAEC/NOAEC : 125 ppm/50 ppm = 2,5

Interventiewaarde = 647*2,5 = 1617 µg/m³ → na afronding: 1600 µg/m³

Interventiewaarde

Besluit: voorstel interventiewaarde niet-cyclische alifatische C₄-C₁₁ aldehydes binnenmilieu = 1600 µg/m³ (basis: richtwaarde afgeleid van interventiewaarde)

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor niet-cyclische alifatische C4-C11 aldehydes

LITERATUURLIJST

- Alexeeff GV, Broadwin R, Liaw J, et al. (2002) Characterization of the LOAEL-to-NOAEL uncertainty factor for mild adverse effects from acute inhalation exposures. *Regul Toxicol Pharmacol* 36:96–105
- Baars et al 2001. Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM Report 711701 025
- BMAS (2006) Begründungen und Erläuterungen zu Grenzwerten in der Luft am Arbeitsplatz. Technische Regeln für Gefahrstoffe. TRGS 901. Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung. BArbBl 1/2006: 55. Unter: http://www.baua.de/nn_16806/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-901.pdf
- Bundesgesundheitsblatt 2009. Richtwerte für gesättigte azyklische aliphatische C4- bis C11-Aldehyde in der Innenraumluft Mitteilungen der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Innenraumluftthygiene-Kommission des Umweltbundesamtes und der Obersten Landesgesundheitsbehörden. *Gesundheitsschutz* 2009 · 52:650–659; DOI 10.1007/s00103-009-0860-2
- De Brouwere en Cornelis. 2016. Protocol for the selection of health-based reference values. VITO report 2016/MRG/R/0469
- Dusseldorp A. et al. 2007. Health-based guideline values for the indoor environment. RIVM report 609021044/2007
- ECHA 2012. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Table R.8-6 from REACH guidance on information requirements and chemical safety assessment <http://echa.europa.eu/web/guest/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>
- EC-JRC. 2005. The INDEX project - Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU, pp. 338.
- Hau KM, Connel DW, Richardson BJ (2000) Use of partition models in setting health guidelines for volatile organic compounds. *Regul Toxicol Pharmacol* 31:22–29
- IRK (1996) Ad-hoc-Arbeitsgruppe IRK/AGLMB (1996) Richtwerte für die Innenraumluft: Basisschema. *Bundesgesundheitsblatt* 39:422–426
- IRK (2012) Ad-hoc-Arbeitsgruppe IRK. Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basisschemas. *Bundesgesundheitsblatt* 2012 55: 279–290.
- JRC (2013) European Collaborative Action Urban Air, Indoor Environment and Human Exposure. Report No 29. Harmonization framework for health based evaluation of indoor emissions from construction products in the European Union using the EU-LCI concept. EUR 26168 EN
- Nielsen GD, Wolkoff P, Alarie Y (2007) Sensory irritation: Risk assessment approaches. *Regul Toxicol Pharmacol* 48:6–18
- OECD SIDS (2005) N-Valeraldehyde. UNEP Publications, Washington. Unter: <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/110623.pdf>
- Steinhagen WH, Barrow CS (1984) Sensory irritation structure-activity study of inhaled aldehydes in B6C3F1 and Swiss-Webster mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 72:495–503
- UBA (2012) Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basisschemas. *Bundesgesundheitsblatt* 55:279–290.
- Union Carbide Corporation. 1979. Unpublished study. Carnegie-Mellon Institute of Research Report 42-50., dated June 11, 1979.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor niet-cyclische alifatische C4-C11 aldehydes

Union Carbide Corporation. 1980. Unpublished study. Butyraldehyde. Twelve-Week Vapor Inhalation Study in Rats Bushy Run Research Center Report 43-61, dated September 17, 1980.

8. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor C₉-C₁₄ alkanen

Volgens format 'protocol selectie gezondheidkundige toetsingswaarden (De Brouwere en Cornelis, 2016):

8.1. BLOOTSTELLINGSSITUATIE

- » Vraagstelling: gezondheidkundige afleiding van richt- en interventiewaarden voor C₉-C₁₄ alkanen in binnenlucht
- » Te gebruiken in generieke context; toe te passen op verschillende types binnenmilieus (woningen, scholen, openbare gebouwen,...); dus ook locaties waar gevoelige groepen kunnen aanwezig zijn

8.2. ALGEMENE INFORMATIE

Stof identificatie (naam, CAS nr)	Mengsel* van C ₉ -C ₁₄ ** alkanen, betaande uit verzadigde onvertakte alifatische koolwaterstoffen (KWS) (n-alkanen), verzadigde alifatische, vertakte KWS (iso-alkanen) en verzadigde alifatische cyclische koolwaterstoffen (cyclo-alkanen) er zijn CAS nrs voor individuele C ₉ -C ₁₄ alkanen, en sommige mengels bestaande uit C ₉ -C ₁₄ alkanen (zie verder); geen CAS-nr voor volledige groep C ₉ -C ₁₄ alkanen
Datum van afleiding	November 2016
Auteur	Katleen De Brouwere (VITO)
Reviewer	Lieve Geerts (VITO)
Blootstellingsduur – en route	Inhalatie, chronische blootstelling
Context	Generieke context; te gebruiken bij evaluatie van mengsel van C ₉ -C ₁₄ alkanen metingen in het binnenmilieu

*analytisch zijn de individuele componenten van het mengsel vaak moeilijk afzonderlijk te kwantificeren. Om analytische en toxicologische redenen (zie verder) worden deze componenten als groep beschouwd.

** lengte van de koolstofketen variërend van 9 tot 14 koolstofatomen

De benaming, CAS-nummer, formule en chemische structuur van enkele typische componenten die tot de groep van de C₉-C₁₄ alkanen behoren worden weergegeven in Tabel 17.

Merk hierbij op dat deze lijst een reeks typische verbindingen C₉-C₁₄ alkanen aangeeft, maar niet limitatief is; andere vertakkingen op de lineaire keten, grootte en posities van de cyclo-groepen zijn namelijk ook mogelijk (zolang aan de restricties voldaan wordt dat er geen onverzadigde verbindingen voorkomen, en geen andere elementen dan koolstof (C) en waterstof (H) in de verbindingen voorkomen, en de ketenlengte minstens 9 en maximaal 14 C atomen bedraagt).

In het document ter onderbouwing van Duitse richtwaarden voor C₉-C₁₄ aromatenarme koolwaterstoffen in het binnenmilieu spreken Sagunski et al. (2005) over het voorkomen van meer dan 150 verbindingen in solventen die uit complexe mengsels bestaan (zoals white spirit en testbenzine), waaronder een groot aantal C₉-C₁₄ n-alkanen, iso-alkanen en cyclo-alkanen. Echter, een opsomming van alle C₉-C₁₄ n-alkanen, iso-alkanen en cyclo-alkanen die voorkomen in deze types van mengsels of in het Duitse binnenmilieu ontbreken in het rapport van Sagunski et al (2005). In de ECHA databank werd een beperkter aantal C₉-C₁₄ alkanen gevonden (<20 stoffen); dit betreft echter enkel stoffen die op basis van productievolumes onderworpen zijn aan registratie in REACH. Andere


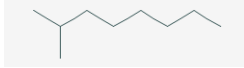
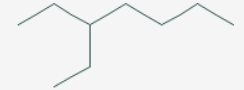

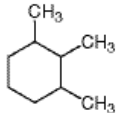
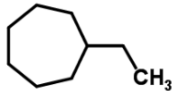





Afleiden van richt- en interventiewaarden voor C₉-C₁₄ alkanen

C₉-C₁₄ alkanen die niet geregistreerd zijn onder REACH kunnen ook in het binnenmilieu voorkomen (bvb. stoffen die niet op zich geproduceerd worden maar geëmitteerd worden door als bijvoorbeeld reactieproduct uit bouwmaterialen). Er is echter geen lijst individuele componenten uit de groep die voorkomen in binnenmilieus beschikbaar. Analytisch zijn de individuele componenten uit de groep C₉-C₁₄ alkanen bovendien moeilijk afzonderlijk te kwantificeren op luchtstalen van het binnenmilieu. Om analytische en toxicologische redenen (zie verder) worden deze componenten dus als groep beschouwd.

In Tabel 17 zijn een reeks typische componenten uit de groep C₉-C₁₄ alkanen weergegeven. Alle onvertakte lineaire verbindingen uit de groep C₉-C₁₄ alkanen zijn weergegeven Tabel 17. Voor de C₉ verbindingen zijn ook enkele vertakte en cyclische vormen weergegeven in Tabel 17. Gelijkaardige varianten (vertakkingen en cyclische vormen) zijn van toepassing voor C₁₀-C₁₄ verbindingen (niet allen weergegeven in onderstaande Tabel 17).

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor C9-C14 alkanen

Tabel 17: Naam, CAS nummer, formule en chemische structuur van enkele typische componenten die tot de groep van de C9-C14 alkanen behoren (niet-limitatief)

Naam	CAS-nr	Formule	Structuur
n- Nonaan	111-84-2	C ₉ H ₂₀	
Iso-nonaan	68551-15-5	C ₉ H ₂₀	
3-ethylheptane	73507-01-4	C ₉ H ₂₀	
Cyclo-nonaan	68333-88-0	C ₉ H ₁₈	
1,2,3 trimethylcyclohexane	1678-97-3	C ₉ H ₁₈	
Ethyl-cyclo-heptaan	13151-55-8	C ₉ H ₁₈	
n-decaan	124-18-5	C ₁₀ H ₂₂	
n-undecane	1120-21-4	C ₁₁ H ₂₄	
n-dodecane	112-40-3	C ₁₂ H ₂₆	
n-tridecane	629-50-5	C ₁₃ H ₂₈	
n-tetradecane	629-59-4	C ₁₄ H ₃₀	
... (niet limitatief) – andere vertakkingen van de alifatische ketens zijn mogelijk			

Naast de hoger genoemde analytische redenen, zijn er ook toxicologische redenen om een richtwaarde voor de **groep** van de verschillende C₉-C₁₄ (n, iso, cyclo)-alkanen af te leiden, namelijk de dierproeven die als basis kunnen dienen voor richt-en interventiewaarden zijn uitgevoerd met mengsels van n-, iso-, en cycloalkanen (C₉-C₁₄) en niet op blootstelling aan individuele componenten. Bovendien komen C₉-C₁₄ alkanen (C₉-C₁₄) binnen deze groep dikwijls samen voor in binnenmilieu, het is bijgevolg nuttig om richt-/interventiewaarden voor de groep af te leiden.

8.3. GETRAPPT NIVEAU VAN SELECTIE

'in-depth evaluation' werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (binnenmilieubesluit)

8.4. CLASSIFICATIE VAN CARCINOGENICITEIT

Aangezien geen enkele instantie een classificatie voor carcinogeniteit gemaakt heeft voor verzadigde alifatische n-, iso- en cyclo C₉-C₁₄ alkanen als groep, werden twee benaderingen gevolgd om de classificatie voor carcinogeniteit te bestuderen: enerzijds werd de classificatie van enkele afzonderlijke stoffen uit deze groep opgezocht (zie Tabel 15). Deze oefening resulteerden in een lijst van 13 stoffen (Tabel 15) die opgenomen waren in één van de geraadpleegde bronnen, en waarvoor er dus minstens in één bron classificatie beschikbaar was met betrekking tot carcinogeniteit.

Anderzijds werd de classificatie van enkele mengsels van stoffen die die deel uitmaken van de groep C₉-C₁₄ alkanen opgezocht, nl.

- Stoddard solvent IIC (CAS nr 64742-88-7) (dit is een complex alifatisch solvent C₉-C₁₄ (> 2 % aromaten) (Mckee et al., 2015)
- Exxsol D40 (CAS nr 64742-48-9) % (dit is een mengsel met 30% n-alkanen; 20 % iso-alkanen en 50 % cycloalkanen, en <0,5 % aromaten) (Sagunski et al (2005)
- Shellsol D70 (CAS nr 64742-47-8) (gehydrogeneerde licht destillaat) Sagunski et al (2005)
- Shellsol TD (CAS nr 64741-65-7) (isoparaffline) Sagunski et al (2005)
- Aromatenarme testbenzine (CAS nrs 64742-48-9 en 64742-47-8) Sagunski et al (2005)

Merk hierbij op dat deze mengsels grotendeels bestaan uit C₉-C₁₄ alkanen, maar daarnaast ook beperkte fracties anders stoffen kunnen bevatten, dus wel een grote impact kunnen hebben op de toxiciteit en carcinogeniteit. Zo zijn bij complexe koolwaterstoffen de aromaten die verantwoordelijk kunnen zijn voor het carcinogene karakter, niet de alifaten. Daarom moet in de stofidentificatie van complexe KWS steeds het gehalte aromaten vermeld worden (in REACH). Zie ook in Tabel 15: het benzeengehalte bepaalt de carcinogeniteit.

Om gericht te zoeken in de ECHA database voor individuele stoffen werden verschillende zoektermen gehanteerd die een stof uit de groep van C₉-C₁₄ alkanen konden opleveren (bvb. Zoek op worden met 'heptane', 'hexane', 'decane'... in hun benaming; alsook zoeken op (delen van) chemische formule bvb C₁₄...).

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor C9-C14 alkanen

Tabel 18: Classificatie van carcinogeniteit volgens IARC, US EPA, EU-GHS en NTP voor enkele individuele componenten (n, iso, cyclo, verschillende ketenlengtes) die tot de groep van de C₉-C₁₄ alkanen behoren

Naam	CAS-nr	IARC ³⁸	US-EPA ³⁹	EU-GHS ⁴⁰	NTP ⁴¹
n- Nonaan	111-84-2	Komt niet voor in de IARC lijst	Komt niet voor in US EPA IRIS database	Geen geharmoniseerde classificatie in de CLP regulatie (No 1272/2008)	Komt niet voor op de 13th Edition RoC list
Iso-nonaan	68551-15-5	Komt niet voor in de IARC lijst	Komt niet voor in US EPA IRIS database	Geen geharmoniseerde classificatie in de CLP regulatie (No 1272/2008)	Komt niet voor op de 13th Edition RoC list
3-ethylheptane	73507-01-4	Komt niet voor in de IARC lijst	Komt niet voor in US EPA IRIS database	Stof komt niet voor in de ECHA database	Komt niet voor op de 13th Edition RoC list
Cyclo-nonaan	293-55-0	Komt niet voor in de IARC lijst	Komt niet voor in US EPA IRIS database	Stof komt niet voor in de ECHA database	Komt niet voor op de 13th Edition RoC list
1,2,3 trimethylcyclohexane	1678-97-3	Komt niet voor in de IARC lijst	Komt niet voor in US EPA IRIS database	Geen geharmoniseerde classificatie in de CLP regulatie (No 1272/2008)	Komt niet voor op de 13th Edition RoC list
Ethyl-cyclo-heptaan	13151-55-8	Komt niet voor in de IARC lijst	Komt niet voor in US EPA IRIS database	Stof komt niet voor in de ECHA database	Komt niet voor op de 13th Edition RoC list
n-decaan	124-18-5	Komt niet voor in de IARC lijst	Komt niet voor in US EPA IRIS database	Geen geharmoniseerde classificatie in de CLP regulatie (No 1272/2008)	Komt niet voor op de 13th Edition RoC list
n-undecane	1120-21-4	Komt niet voor in de IARC lijst	Komt niet voor in US EPA IRIS database	Geen geharmoniseerde classificatie in de CLP regulatie (No 1272/2008)	Komt niet voor op de 13th Edition RoC list
n-dodecane	112-40-3	Komt niet voor in de IARC lijst	Komt niet voor in US EPA IRIS database	Geen geharmoniseerde classificatie in de CLP regulatie (No 1272/2008)	Komt niet voor op de 13th Edition RoC list
n-tridecane	629-50-5	Komt niet voor in de IARC lijst	Komt niet voor in US EPA IRIS database	Geen geharmoniseerde classificatie in de CLP regulatie (No 1272/2008)	Komt niet voor op de 13th Edition RoC list
n-tetradecane	629-59-4	Komt niet voor in de IARC lijst	Komt niet voor in US EPA IRIS database	Geen geharmoniseerde classificatie in de CLP regulatie (No 1272/2008)	Komt niet voor op de 13th Edition RoC list
cyclododecane	293-96-9	Komt niet voor in de IARC lijst	Komt niet voor in US EPA IRIS database	Geen geharmoniseerde classificatie	Niet op de 13th Edition RoC list

³⁸ Meest recente lijst van IARC geraadpleegd in november 2016

³⁹ IRIS database geraadpleegd in november 2016

⁴⁰ ECHA database geraadpleegd in november 2016

⁴¹ 13^{de} RoC lijst: 2014

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor C9-C14 alkanen

Iso-alkanes (synoniem: C ₁₃ -C ₁₄ isoparaffin) ... (niet limitatief)	64365-06-6	Komt niet voor in de IARC lijst	Komt niet voor in US EPA IRIS database	Geen geharmoniseerde classificatie	Niet op de 13th Edition RoC list
--	------------	------------------------------------	---	------------------------------------	----------------------------------

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor C9-C14 alkanen

Tabel 19: Classificatie van carcinogeniteit volgens IARC, US EPA, EU-GHS en NTP voor enkele mengsels die grotendeels bestaan uit C9-C14 alkanen

Naam	CAS-nr	IARC ⁴²	US-EPA ⁴³	EU-GHS ⁴⁴	NTP ⁴⁵
Stoddard solvent IIC	64742-88-7	Niet in IARC lijst	niet in US EPA IRIS database	Geharmoniseerde classificatie (ATP 05); geen classificatie voor carcinogene eigenschappen	Niet op de 13th Edition RoC list
Exxsol D40 of Aromatenarme testbenzine I	64742-48-9	Niet in IARC lijst	niet in US EPA IRIS database	2 stoffen onder dit CAS nr (zie tekst): <ul style="list-style-type: none"> • Naphtha (petroleum), hydrotreated heavy Geharmoniseerde classificatie (ATP 01 (2008)): Muta 1B en Carc 1B; * echter: de classificatie als carcinogene stof is niet van toepassing als kan aangetoond worden dat het mengsel minder dan 0.1 % benzeen bevat • 'hydrocarbons, C9-C11 isoalkanes, n-alkanes, cyclics (<2%): geen geharmoniseerde classificatie; classificatie door industrie: niet carcinogeen 	Niet op de 13th Edition RoC list
Shellsol D70 of Aromatenarme testbenzine I	64742-47-8	Niet in IARC lijst (dus geen classificatie)	niet in US EPA IRIS database	Geharmoniseerde classificatie (ATP 00); geen classificatie voor carcinogene eigenschappen	Niet op de 13th Edition RoC list
Shellsol TD	64741-65-7	Niet in IARC lijst (dus geen classificatie)	niet in US EPA IRIS database	Geharmoniseerde classificatie (ATP 00); Carc 1B en Muta 1B; echter: de classificatie als carcinogene stof is niet van toepassing als kan aangetoond worden dat het mengsel minder dan 0.1 % benzeen bevat	Niet op de 13th Edition RoC list

Bronnen geraadpleegd:

- IARC classification: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php
- US EPA classification: http://www.epa.gov/iris/search_keyword.htm
- EU-GHS classification: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database>

⁴² Meest recente lijst van IARC geraadpleegd in november 2016

⁴³ IRIS database geraadpleegd in november 2016

⁴⁴ ECHA database geraadpleegd in november 2016

⁴⁵ 13^{de} RoC lijst: 2014

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor C9-C14 alkanen

- NTP (National Toxicology Program): report on carcinogens: <http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index.html>

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor C₉-C₁₄ alkanen

Besluit: C₉-C₁₄ alkanen (individuele stoffen of mengsels die grotendeels bestaan uit alkanen) komen niet voor op de meest recente lijst van stoffen met een classificatie voor carcinogeniteit van IARC en NTP (13th Edition RoC lijst). De CAS nrs van de stoffen uit Tabel 15 werden niet teruggevonden in de US EPA IRIS databank.

Voor 2 van de 4 mengsels in de ECHA databank (Shellsol D70 en Stoddard solvent IIC) is er geen geharmoniseerde classificatie. De 3 genotificeerde classificaties voor deze mengsels hebben geen classificatie voor carcinogeniteit toegevoegd.

Voor een van de mengsels (CAS nr 64742-48-9) bevat de ECHA databank 2 records; enerzijds voor de stof 'Naphtha (petroleum), hydrotreated heavy'; voor deze stof is er een geharmoniseerde classificatie (ATP 01) als Muta 1B en Carc 1B, echter: de classificatie als carcinogene stof is niet van toepassing als kan aangetoond worden dat het mengsel minder dan 0,1 % benzeen bevat. Hetzelfde is van toepassing voor de classificatie voor Shellsol TD.

Kortom, voor mengsels van alkanen waarvan de concentratie benzeen lager ligt dan 0,1% kunnen we aannemen dat ze waarschijnlijk niet als carcinogeen dienen beschouwd te worden.

Vermits er wellicht meer C₉-C₁₄ alkanen voorkomen dan deze die geregistreerd zijn in de ECHA databank, is het beeld van de teruggevonden classificaties mogelijk niet volledig. Echter, we kunnen aannemen dat de classificatie van de andere C₉-C₁₄ alkanen gelijkaardig is; immers, tussen de stoffen (individuele stoffen en mengsels) waarvoor wel een classificatie gevonden is in de ECHA databank is er een grote consistentie m.b.t. classificatie van carcinogeniteit, en verschillende vormen (n-alkanen, iso-alkanen en cyclo-alkanen) van C₉-C₁₄ alkanen kwamen aan bod in de ECHA databank.

Conclusie: Op basis van de beschikbare classificaties van individuele C₉-C₁₄ alkanen en enkele mengsels die hoofdzakelijk bestaan uit C₉-C₁₄ alkanen kunnen we aannemen dat de groep van C₉-C₁₄ alkanen vermoedelijk als niet-carcinogeen beschouwd kan worden (indien benzeen < 0,1 % van het mengsel vormt). Bijgevolg wordt bij het afleiden van richt- en interventiewaarden enkel met niet-carcinogene effecten rekening gehouden te worden.

8.5. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS RICHTWAARDEN

Onderzochte bronnen (primaire, secundaire en tertiaire bronnen uit protocol toetsingswaarden):

Primaire bronnen:

WHO / Guidelines for Indoor Air Quality : <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2010/who-guidelines-for-indoor-air-quality-selected-pollutants>

WHO Air Quality Guidelines: http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/outdoorair_agq/en/
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf

US EPA IRIS : www.epa.gov/iris

ATSDR MRL : http://www.atsdr.cdc.gov/mrls/pdfs/atsdr_mrls.pdf

Resultaat: geen toetsingswaarden uit primaire bronnen gevonden: noch voor de groepsparameter (C₉-C₁₄ alkanen), noch voor één of meerdere van de stoffen die deel uit maken van de groep (opgezocht voor de stoffen en stofgroepen voorkomend in Tabel 17 en Tabel 15).

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor C9-C14 alkanen

Secundaire bronnen:

Cal EPA OEHHHA : <http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp>

ANSES VTR: <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-référence-vtr>

Health Canada : <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php>

First priority compounds list:

<http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/index-eng.php>

Second priority compounds list:

<http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl2-lsp2/index-eng.php>

Residential Indoor Air Quality Guidelines: <http://healthycanadians.gc.ca/healthy-living-vie-saine/environnement-environnement/air/guidelines-lignes-directrices-eng.php>

Resultaat: geen toetsingswaarden uit secundaire bronnen gevonden: noch voor de groepsparameter (C₉-C₁₄ alkanen), noch voor één of meerdere van de stoffen die deel uit maken van de groep

Tertiaire bronnen:

Bijkomend werden als tertiaire bronnen de volgende documenten onderzocht:

Franse binnenmilieuriichtlijnen bevatten geen bepalingen voor C₉-C₁₄ alkanen

<https://www.anses.fr/fr/system/files/ANSES-Ft-VGAlpubliceesEN.pdf>

INDEX studie bevat geen blootstellingslimieten voor C₉-C₁₄ alkanen:

http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_exs_02.pdf;

RIVM database:

- Uit de RIVM bronnen die vermeld worden in het protocol toetsingswaarden: geen toepasselijke waarden voor C₉-C₁₄ alkanen
 - <http://www.rivm.nl/rvs/Normen>
 - <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>
 - <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701092.pdf>
- Uit een ander RIVM document (binnenmilieuriichtlijnen RIVM, 2007):
http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2008/februari/Health_based_guideline_values_for_the_indoor_environment zijn er wel bepalingen voor 'higher alkanes' (nonane and higher): 1000 µg/m³

Onderbouwing van Duitse richtwaarden voor binnenmilieu (Bundesgesundheitsblatt, 2009):

<http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/german-committee-on-indoor-guide-values>

EU LCI⁴⁶ waarden voor de stoffen (ECA rapport 29; JRC, 2013):

http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC83683/eca%20report%2029_final.pdf

⁴⁶ Lowest Concentration of Interest

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor C₉-C₁₄ alkanen

Voor n-nonaan werd een DNEL waarde voor inhalatie voor de algemene bevolking gevonden in de ECHA databank (nl. DNEL n-nonaan = 608 mg/m³); voor andere C₉-C₁₄ alkanen en mengsels gevonden in de ECHA databank werden geen DNEL waardes gevonden.

8.5.1. Niet carcinogene effecten (in depth evaluation)

Tabel 20: overzicht van richtwaarden C₉-C₁₄ alkanen (binnenmilieu en buitenlucht) uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen

Agentschap	Stof (of groep-) naam	Benaming toetsingswaarde	Waarde
JRC (2013)	Other saturated aliphatic hydrocarbons higher than C ₉	EU-LCI ('Lowest Concentration of Interest')	6000 µg/m ³
RIVM (2007)	Hogere alkanen (gedefinieerd als nonaan en hoger aantal C atomen)	richtwaarde voor binnenmilieu	1000 µg/m ³
UBA (2005)	Gedearomatiseerde C ₉ -C ₁₄ solventen/white spirits (vnl. bestaande uit n-, iso- en cyclische alkanen)	RWII: Richtwerte II RW I: Richtwerte I	RW II: 2000 µg/m ³ RW I: 200 µg/m ³

EU-LCI (JRC, 2013)

De EU-LCI werkgroep (JRC, 2013) hanteert voor de groep 'other saturated aliphatic hydrocarbons higher than C₉' een EU-LCI waarde van 6000 µg/m³.

Echter, deze waarde werd (althans voorlopig nog) niet afgeleid op basis de methode voor het afleiden van EU-LCI waarden zoals beschreven in het EU-LCI rapport (JRC, 2013), maar werd overgenomen van de Franse AFFSETT CLI waarde⁴⁷, die gebaseerd is op de MAK waarde (limiet voor Duitse arbeidsblootstelling). Daarom wordt deze EU-LCI waarde als een 'interim' waarde beschouwd, zolang tot deze stof aan bod komt voor het afleiden van een EU-LCI waarde volgens de EU-LCI procedure.

De Duitse arbeidersblootstellinglimiet (MAK waarde) van 600 mg/m³ werd omgerekend tot een AFFSETT CLI waarde door toepassen van een onzekerheidsfactor van 100 voor het vertalen van een limiet voor arbeidersblootstelling naar de algemene bevolking.

Echter, afleidingen van toetsingswaarden voor algemene bevolking op basis van limietwaarden voor arbeidersblootstelling worden vaak als minder geschikt beschouwd in vergelijking met rechtstreekse afleiding op basis van toxicologische studies en/of epidemiologische studies, omdat enerzijds arbeidsblootstellingslimieten dikwijls een niet louter gezondheidkundige basis hebben, en anderzijds omdat de extrapolatiefactor van 100 voor het omrekenen van een arbeidsblootstellinggrens naar een grens voor de algemene bevolking redelijk arbitrair en weinig wetenschappelijk onderbouwd is.

De exacte achtergrond van de Duitse MAK waarde voor hogere alifatische koolwaterstoffen werd niet teruggevonden. Bovendien vonden we voor andere landen andere waarden voor arbeidersblootstellingslimieten voor deze groep van stoffen (bvb. in Zweden; 8-h blootstellingslimiet voor decaan en hogere alifatische koolwaterstoffen bedraagt 350 mg/m³; in België: 8-h blootstellingslimiet voor nonaan bedraagt 1065 mg/m³).

⁴⁷ AFSSSETT CLI waarde is een voorloper van de EU-LCI waarde

RIVM (2007)

De binnenmilieu richtwaarde voor hogere alkanen (nonaan en hoger) opgesteld door RIVM (Dusseldorp et al, 2007) bedraagt 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Om de exacte achtergrond van deze waarde te vinden, werd een cascade van 3 documenten geraadpleegd: in het RIVM (2007) rapport betreffende binnenmilieuriichtlijnen werd integraal gebruik gemaakt van de waarde (1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ voor hogere alkanen) uit het RIVM rapport van Baars et al. (2001) 're-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels'. In dat rapport werden dan weer de methode en resultaten van de TPHCWG⁴⁸ werkgroep (1997) overgenomen, zonder dat in Baars et al. (2001) details in verband met sleutelstudies en onzekerheidsfactoren beschreven werden. TPHCWG is een USA consortium van overheidsinstanties, academia, Departementen van Defensie en Energy, US EPA, ATSDR, olie en transport gerelateerde industriën en consultants. Het TPHCWG rapport (1997) beschrijft dat er weinig toxicologische data beschikbaar zijn voor individuele componenten uit de C₉-C₁₆ alifatische groep. TPHCWG (1997) hanteert daarom studies op de JP⁴⁹-8 fractie (C₉-C₁₆) en studies van gedearomatiseerde petroleumfracties.

In totaal gebruikt TPHCWG (1997) vijf subchronische inhalatiestudies om een RfC af te leiden:

1) Studie van Philipps & Egon (1984)

In deze studie werden Sprague-Dawley ratten blootgesteld (via inhalatie) aan een **C₁₀-C₁₁ isoparaffine mengsel** (aromatische inhoud: <0.01 %) ten belope van 0, 300 en 900 ppm gedurende 6h/day; 5 dagen/week en dit gedurende 12 weken. Effecten op lever en nieren (gewicht van deze organen) werden gemeten. TPHCWG (1997) oordeelde dat er bij beide dosissen geen significante effecten werden waargenomen, dus werd een NOAEL waarde van 900 ppm (=5226 mg/m^3) vastgesteld. Een totale onzekerheidsfactor van 1000 werd gehanteerd. Deze is samengesteld uit een factor 10 voor 'gevoeligheid'⁵⁰, factor 10 voor extrapolatie van dierproeven naar de mens, en 10 voor extrapolatie van subchronisch naar chronisch. Dit resulteert volgens THPCWC in een RfC van 0,9 mg/m^3 . Echter, volgens ons is hier een fout gebeurd door THPCWC door een verwarring van eenheden (ppm versus mg/m^3). Volgens ons zou na toepassingen van de onzekerheidsfactor (1000) op het vertrekpunt (NOAEL: 900 ppm) de RfC 0,9 **ppm** bedragen (en dus 5,2 mg/m^3)

2) Studie van Mullin et al. (1990)

In deze studie werden Sprague-Dawley ratten blootgesteld (via inhalatie) aan een **C₁₀-C₁₁ isoparaffine mengsel** (aromatische inhoud: <0.01 %) ten belope van 0,300 en 900 ppm tijdens dag 6-15 van de zwangerschap. Geen nadelige effecten op de moeder en foetus werden waargenomen. Op basis van deze data werd geen RfC afgeleid.

3) Studie van Philipps & Egon (1984)

Identieke studie als hogergenoemde studie van Philipps & Egon (1984), maar ditmaal uitgevoerd op een andere fractie, nl. '**dearomatized white spirit; C₇-C₁₁ isoparaffins/n -alkanes/naphthenes**;' typical aromatic content 0.1%'. De NOAEL bedraagt 900 ppm (=5485 mg/m^3) en resulteert na toepassing van een onzekerheidsfactor van 1000 (factor 10 voor gevoeligheid, factor 10 voor 10 voor extrapolatie dierproeven naar de mens, en 10 voor extrapolatie van subchronisch naar chronisch) volgens THPCWC in een RfC van 1,0 mg/m^3 . Echter, volgens ons is hier een fout gebeurd door

⁴⁸ TPHCWG = Total Petroleum Hydrocarbon Criteria Working Group

⁴⁹ JP-8 staat voor 'Jet Propellant 8' en in een straalvliegtuigbrandstof, en bestaat grotendeels uit C₉-C₁₅ alifatische koolwaterstoffen

⁵⁰ Deze factor wordt toegepast om rekening te houden met variatie in gevoeligheid tussen leden van de algemene bevolking

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor C9-C14 alkanen

TPHCWC door een verwarring van eenheden (ppm versus mg/m³). Volgens ons zou de RfC 0,9 ppm bedragen (en dus 5,5 mg/m³)

4) Studie op ontwikkeling (niet-gepubliceerde data)

Identieke studie als Mullin et al. (1990) maar ditmaal uitgevoerd op een andere fractie, nl. **'dearomatized white spirit; C₇-C₁₁ isoparaffins/n-alkanes/naphthenes**; typical aromatic content 0.1%'. Geen nadelige effecten op de moeder en foetus werden waargenomen. Op basis van deze data werd geen RfC afgeleid.

5) Mattie et al. (1991)

Ratten en muizen werden gedurende 90 dagen continu blootgesteld aan JP-8⁵¹ dampen aan concentraties van 0, 500 en 1000 mg/m³. De ratten werden tot 24 maand na de blootstelling opgevolgd. Er werden volgens TPHCWG geen significante toxicologische effecten waargenomen, en dus was de NOAEL 1000 mg/m³. Na toepassing van een onzekerheidsfactor van 1000 (factor 10 voor gevoeligheid, factor 10 voor extrapolatie dierproeven naar de mens, en 10 voor extrapolatie van subchronisch naar chronisch) werd een RfC van 1,0 mg/m³ bekomen. Merk hierbij op dat het merkwaardig is dat een factor 10 voor extrapolatie van subchronisch naar chronisch werd gehanteerd, terwijl het om een chronische studie ging.

Samenvattend, de studie met de laagste NOAEL waarde (Mattie et al., 1991) leidt tot de keuze van een RfC van 1,0 mg/m³ voor de groep van hogere alkanen, op basis van de data van TPHCWG (1997). Deze data werden overgenomen door Baars et al. (2001) voor de onderbouwing van humaan-toxicologische grenswaarden, en vervolgens door RIVM (2007) voor het opstellen van richtwaarden voor hogere alkanen in het binnenmilieu.

UBA (2005) (Sagunski et al, 2005)

Voor het Duitse binnenmilieu bedragen de richtwaarden voor een mengsel van aromatenarme koolwaterstoffen (C₉-C₁₄; solventen en white spirit) 0,2 mg/m³ (Richtwerte I) en 2,0 mg/m³ (Richtwerte II⁵²).

Merk hierbij op dat, om dezelfde redenen als TPHWG (1997) er niet voor individuele componenten, maar voor een mengsel gekozen is. Het mengsel heeft de benaming 'mengsel van aromatenarme koolwaterstoffen; C₉-C₁₄; solventen en white spirit, afgekort als DAWS, en bestaat voornamelijk uit C₉-C₁₄ alifatische alkanen (niet vertakte, vertakte en cyclische vormen).

Bij gebrek aan humane studies, baseert Sagunski et al (2005) zich op experimentele dierenstudie (ratten) waarbij neurotoxiciteit, ontwikkelingsneurotoxiciteit en toxiciteit op reproductie als kritische eindpunten werden geïdentificeerd. De ontwikkelingsstudie van Hass et al. (2001) fungeert als sleutelstudie om de Duitse richtwaarden voor DAWS voor binnenmilieu af te leiden.

In de studie van Hass et al. (2001) werden drachtige ratten blootgesteld aan 0 of 4680 mg DAWS/m³ gedurende 6 uur/dag. Op de leeftijd van 5 maanden werden significant nadelige effecten waargenomen op de ontwikkeling van de ratten (leertekorten). Daarom werd deze dosis als LOAEL

⁵¹ JP-8 staat voor 'Jet Propellant 8' en is een straalvliegtuigbrandstof, en bestaat grotendeels uit C₉-C₁₅ alifatische koolwaterstoffen

⁵² RichtWerte II is de laagste concentratie in binnenlucht waarbij een negatief gezondheidseffect niet uitgesloten is (de Duitse RichtWerte II is bijgevolg vergelijkbaar met de interventiewaarde het Vlaams BinnenMilieuBesluit); RichtWerte I is de concentratie in binnenlucht waarbij geen negatief gezondheidseffecten verwacht worden (de Duitse RichtWerte I is bijgevolg vergelijkbaar met de richtwaarde het Vlaams BinnenMilieuBesluit)

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor C9-C14 alkanen

(Lowest Observed Adverse Effect Level) beschouwd. Omdat er naast de controle slechts één testdosis gehanteerd werd, werd een extra factor 3 toegepast om de werkelijke LAEL (Lowest Adverse Effect Level) in te schatten. De factor voor omrekenen van intermitterende blootstelling (6h/dag) naar continue blootstelling (24h) bedraagt 4. Samen leidt dit tot een LAEL van 400 mg/m³ voor DAWS voor chronische blootstelling. Hierop werd een interspecies factor 10 toegepast, en intraspecies factor 10 en een bijkomende factor van 2 om rekening te houden met de speciale fysiologie van kinderen (omwille van de hogere ademhalingsnelheid van kinderen). Aldus werd een RW II waarde van 2 mg/m³ (of 2000 µg/m³) bekomen. Deze RW II werd omgerekend naar de RW I waarde (0,2 mg/m³) door toepassing van de standaard factor 10.

Sagunski et al. (2005) vermelden naast de sleutelstudie van Hass et al. (2001) ook nog 2 andere studies, nl. een NTP studie (2004) waarin de beweeglijkheid van sperma bij ratten significant afnam bij een concentratie van 550 mg/m³ C₉-C₁₂ alifatische koolwaterstoffen (LOAEL : 550 mg/m³). De overeenkomstige NOAEL bedroeg 275 mg/m³. Op de LOAEL werd een factor 5,6 voor omrekenen naar continue blootstelling (6h/dag, en 5d/week) toegepast, resulterend in een LOAEL_{time-adjusted} van 100 mg/m³. Hierop werd een interspecies factor 10 toegepast, en intraspecies factor 10 en een bijkomende factor van 2 om rekening te houden met de speciale fysiologie van kinderen (omwille van de hogere ademhalingsnelheid van kinderen), en dit resulteerde in een binnenluchtconcentratie van 0,5 mg/m³.

Een derde studie die doorgerekend werd door Sagunski et al. (2005) is een studie i.v.m. neurotoxiciteit van Lund et al. (1996). In die studie werden 3-maand oude ratten blootgesteld aan een armomatenarm benzine testmengsel, aan dosissen van 0,2340 en 4680 mg/m³ gedurende 2-6 maanden. Significant nadelige effecten op vlak van neurotoxiciteit (sensorisch/optisch) werden vastgesteld bij de hoogst blootgestelde groep (LOAEL : 4680 mg/m³). Een factor 2 werd toegepast voor het omrekenen van een subchronische naar een chronische studie, en een factor 5,6 om de intermitterende blootstellingsduur om te rekenen naar continue blootstelling (6h/24h en 5d/week). Hierop werd een interspecies factor 10 toegepast, en intraspecies factor 10 en een bijkomende factor van 2 om rekening te houden met de speciale fysiologie van kinderen (hogere ademhalingsnelheid van kinderen), en dit resulteerde in een binnenluchtconcentratie van 2 mg/m³.

Samenvattend vermelden Sagunski et al. (2005) dat de 3 studies gelijkaardige resultaten geven. Sagunski et al. (2005) verkiezen de studie van Hass et al. (2001) als sleutelstudie en basis voor de richtwaarden. Volgens ons is het echter niet goed geargumenteerde waarom deze studie gekozen werd als sleutelstudie, en niet de studie met de laagste NOAEL waarde, die bijgevolg zou leiden tot de laagste waarde als basis voor een richtwaarde (NTP, 2004). Dit zou een meer conservatieve, beschermende benadering betekenen, die te verkiezen is tenzij er duidelijke argumenten zijn waarom de studie van Hass et al. (2001) kwalitatief beter is dan deze van NTP (2004). Echter, dergelijke argumentatie ontbreekt.

De studie van NTP (2004) bevat een NOAEL dosis (NTP: 275 mg/m³) terwijl dit niet het geval is voor Hass et al. (2001).

Discussie.

Elk van de drie kandidaatwaarden voor gebruik als binnenmilieu richtwaarde vertonen gebreken, en daarom is de keuze niet eenduidig.

De EU-LCI waarde lijkt de minst aangewezen keuze omdat die gebaseerd is op een extrapolatie van een arbeidsblootstellingslimiet uit Duitsland naar een toetsingswaarde voor emissie uit bouwmaterialen voor de algemene bevolking.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor C9-C14 alkanen

De binnenmilieurichtwaarde van RIVM (2007) is gebaseerd op de evaluatie van TPHWG (1997), die aldus niet de meer recente studies van NTP (2004), Hass et al. (2001) en Lund et al. (1996) in beschouwing hebben genomen. Deze recentere studies, die vooruitschrijdende wetenschappelijke inzichten bevatten, werden wel gebruikt om de Duitse richtlijnen voor binnenmilieu af te leiden.

Om deze redenen verkiezen we de Duitse richtwaarden voor binnenmilieu als vertrekpunt voor de richtwaarde voor het Vlaams Binnenmilieu. Hierbij verkiezen we echter af te wijken van de afleiding gemaakt door Sagunski et al. (2005) door ons te baseren op de studie van NTP (2004) als sleutelstudie i.p.v. Hass et al. (2001) als sleutelstudie (argumentatie: zie hoger). We stellen voor om op basis van de NOAEL van NTP (2004) de richtwaarde af te leiden:

- NOAEL uit NTP (2004) = 275 mg/m³ en LOAEL uit NTP = 550 mg/m³
- Onzekerheidsfactoren: (cfr. onzekerheidsfactoren gekozen door Sagunski et al. (2005) voor de NTP (2004) studie werden overgenomen:
 - AF blootstellingsduur : factor 5,6 (ratten werden 6h/dag, en 5dagen/week blootgesteld)
 - AF interspecies variatie: 10
 - AF intraspecies variatie: 10
 - AF gevoelige populatie: 2 ; bijkomende factor van 2 om rekening te houden met de speciale fysiologie van kinderen (omwille van de hogere ademhalingsnelheid van kinderen)
 - Totale onzekerheidsfactor= 5,6 x 10 x 10 x 2 = 1120
- $richtwaarde = NOAEL / \Pi AF = 275 \text{ mg/m}^3 / 1120 = 0,246 \text{ mg/m}^3$
- Afgeronde waarde: 250 µg/m³

besluit: voorstel C₉-C₁₄ alkanen binnenmilieu (niet-carcinogene effecten): 250 µg/m³ (basis: eigen afleiding op basis van data vermeld in Sagunski et al. (2005))

8.5.2. carcinogene effecten (diepte analyse)

niet van toepassing (zie besluit 7.4)

8.5.3. Integratie: niet-carcinogene en carcinogene effecten

Besluit: voorstel C₉-C₁₄ alkanen binnenmilieu = 250 µg/m³ (basis: eigen afleiding op basis van data vermeld in Sagunski et al. (2005))

8.6. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS INTERVENTIEWAARDEN

Procedure: richtwaarde, vermenigvuldigd met de ratio LAOEL/NOAEL (zie algemene procedure afleiden interventiewaarde):

Vermits er uit de sleutelstudie onderliggend aan de richtwaarde zowel een LOAEL als een NOAEL waarde kan afgeleid worden, is de interventiewaarde te berekenen als:

Niet afgeronde richtwaarde = 246 µg/m³; (zie 3.5)

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor C9-C14 alkanen

NOAEL = 275 mg/m³ (NTP, 2004)

LOAEL = 550 mg/m³ (NTP, 2004)

Ratio LOAEL/NOAEL : 2

$$\text{interventiewaarde} = \text{richtwaarde} \times \frac{\text{LOAEC}}{\text{NOAEC}} = 246 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 2 = 492 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

Afgeronde waarde : 490 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Besluit: voorstel interventiewaarde C₉-C₁₄ alkanen binnenmilieu = 490 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (chronisch) (basis: eigen afleiding op basis van data vermeld in Sagunski et al. (2005))

LITERATUURLIJST

- Baars et al. 2001. Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM report 711701 025.
- De Brouwere en Cornelis. 2016. Protocol for the selection of health-based reference values. VITO report 2016/MRG/R/0469
- Dusseldorp et al. 2007 RIVM. Health-based guidelines for the indoor environment. RIVM Rapport 609021044.
- Hass et al. 2001. Behavioural effects in rats after prenatal exposure to deaeromatized white spirit. *Pharmacol Toxicol* 89:201-207.
- JRC (2013) European Collaborative Action Urban Air, Indoor Environment and Human Exposure. Report No 29. Harmonization framework for health based evaluation of indoor emissions from construction products in the European Union using the EU-LCI concept. EUR 26168 EN
- Lund et al. 1996. Dearomatized white spirits inhalation exposure causes long-lasting neurophysiological changes in rat. *Neurotoxicol Teratol* 18:67-76.
- Mattie, D.R., Alden, C.L., Newell, T.K., Gaworski, C.L., and Flemming, C.D. (1991). A 90-day continuous vapor inhalation toxicity study of JP-8 jet fuel followed by 20 or 21 months of recovery in Fischer 344 rats and C57BL/6 mice. *Toxic. Pathol* 19(2):77-87.
- McKee et al. 2015. Characterization of the toxicological hazards of hydrocarbon solvents. *Critical Reviews in Toxicology*, 45:4, 273-365, DOI: 10.3109/10408444.2015.1016216
- Mullin, L.S., Ader, A.W., Daughtrey, W.C., Frost, D.Z., and Greenwood, M.R. (1990). Toxicology update - Isoparaffinic hydrocarbons: A summary of physical properties, toxicity studies and human exposure data. *J. Appl. Toxicol.* 10(2):135-142.
- NTP. 2004. Toxicology and carcinogenesis studies of stoddard solvent IIC (Cas No. 64742-88-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP Technical Report 519. US Department of Health and Human Services.
- Phillips, R.D. and Egan, G.F. (1984). Subchronic inhalation exposure of deaeromatized white spirit and C10-C11 isoparaffinic hydrocarbon in Sprague-Dawley rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 4:808-818.
- Sagunski I and Mangelsdorf.. 2005. Richtwerte für die Innenraumluft: Aromatenarme Kohlenwasserstoffgemische (C9-C14). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2005 · 48:803–812 DOI 10.1007/s00103-005-1071-0
- TPHCWG. 1997. Development of Fraction Specific Reference Doses (RfDs)- and Reference Concentrations (RfC) for Total Petroleum Hydrocarbons. Volume 4.

9. Afleiden van richt- en interventiewaardes voor formaldehyde

Volgens format 'protocol selectie gezondheidkundige toetsingswaarden (De Brouwere en Cornelis, 2016):

9.1. BLOOTSTELLINGSSITUATIE

- » Vraagstelling: gezondheidkundige afleiding van van richt – en interventiewaarde voor formaldehyde in binnenlucht
- » Te gebruiken in generieke context; toe te passen op verschillende types binnenmilieus (woningen, scholen, openbare gebouwen,...); dus ook locaties waar gevoelige groepen kunnen aanwezig zijn

9.2. ALGEMENE INFORMATIE

Stof identificatie (naam, CAS no)	Formaldehyde (CAS nr 50-00-0)
Datum van afleiding	Juni 2016
Auteur	Katleen De Brouwere (VITO)
Blootstellingsduur – en route	Inhalatie, chronische blootstelling
Context van het gebruik van de richtwaarde	Generieke context; te gebruiken bij evaluatie van formaldehyde metingen in het binnenmilieu

9.3. GETRAPPT NIVEAU VAN SELECTIE

'in-depth evaluation' werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (binnenmilieubesluit)

9.4. CLASSIFICATIE VAN CARCINOGENICITEIT

Tabel 21: classificatie van carcinogeniciteit voor formaldehyde volgens IARC, US EPA, EU-GHS en NTP

Agentschap	Datum	Classificatie	Bron/hyperlink
IARC	2012	Group 1: carcinogenic to humans	http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php (Sup 7, 62, 88, 100 F)
US EPA	1989*	B1: probably human carcinogen – based on limited evidence of carcinogenicity in humans	https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=419
EU-GHS	2014 (6 th ATP)	Carc 1B primarily based on animal evidence	http://echa.europa.eu/brief-profile/-/briefprofile/100.000.002
NTP	13 th RoC (2014)	Known to be human carcinogens	http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/formaldehyde.pdf

*US EPA is bezig met een grondige herevaluatie van formaldehyde. In 2010- werd een peer draft review gepubliceerd, en volgde een ronde voor publiek commentaar. De finale herziening van het formaldehyde dossier is momenteel (juni 2016) nog niet afgerond

Consistente classificatie door de 4 instanties

Afleiden van richt- en interventiewaardes voor formaldehyde

Conclusie: toetsingswaardes afleiden zodanig dat rekening gehouden wordt met

- Carcinogene effecten; en
- Niet- carcinogene effecten

9.5. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS RICHTWAARDEN

Primaire bronnen

WHO / Guidelines for Indoor Air Quality (primair):

<http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2010/who-guidelines-for-indoor-air-quality-selected-pollutants>

US EPA IRIS (primair): www.epa.gov/iris

ATSDR MRL (primair): <http://www.atsdr.cdc.gov/mrls/mrlolist.asp#39tag>

Secundaire bronnen

Cal EPA OEHHA (REL en unit risks): <http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp>

ANSES VTR: <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-référence-vtr>

Health Canada : <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php>

Tertiaire bronnen

Bijkomend werd als tertiaire bron ook de onderbouwing van de Franse binnenmilieunormen voor formaldehyde onderzocht.

In Duitsland staat formaldehyde niet op de lijst van RW I & II waardes.

9.5.1. Niet carcinogene effecten (in depth evaluation)

Tabel 22: overzicht van richtwaarden voor chronische blootstelling aan formaldehyde (niet-carcinogene effecten) uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen

Instantie	Benaming	Waarde
WHO(2010)	Indoor Air Quality Guideline (IAQG)	100 µg/m ³
ATSDR (1999, 2010)	MRL	0,008 ppm (= 9,8 mg/m ³) ⁵³
OEHHA (2008; draft)	Reference Exposure Level	9 µg/m ³
ANSES (2008)	valeurs guide de qualité d 'air interieur (VGAI)	10 µg/m ³
Health Canada	Residential Indoor Air Quality Guideline	123 µg/m ³
INDEX (2005)	Exposure Limit	1 µg/m ³
RIVM (2007)	Richwaarde binnenmilieu	1,2 µg/m ³

⁵³ Conversiegetal: Conversie van ppm naar mg/m³ (bij 25°C en 1 atm): conversiefactor = MW/24,45 = 30,031/24,45; → 1 ppm = 1,228 mg/m³ Merk op dat de toegepaste conversie in bronnen licht kan afwijken van dit conversiegetal omwille van afrondingen, en/of conversiegetallen bij andere omstandigheden van temperatuur en druk

Afleiden van richt- en interventiewaardes voor formaldehyde

Verschillende instanties (WHO, 2010; ATSDR, 1999; OEHHA, 2008; ANSES, 2008; Health Canada, 2006) bespreken uitvoerig de schat aan studies waarin het effect van formaldehyde op de gezondheid bij de mens bestudeerd werd, en dit zowel voor acute als chronische blootstelling. Nochtans liggen de resulterende toetsingswaardes opgesteld door de verschillende instanties vrij ver uiteen; met als hoogste waarde $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (IAQG WHO; 2010; 30 min; ook beschermend voor chronische blootstelling), en aan de andere kant van het spectrum 9 en $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (resp. OEHHA, 2008 en ATSDR, 1999).

De verschillende instanties zijn het eens over het kritisch effect veroorzaakt door formaldehyde, nl; irritatie van de zintuigen, met de ogen en hoge luchtwegen (neus, keel) als gevoelige organen. Niettegenstaande de eensgezindheid over het type kritisch effect, liggen de toetsingswaarde afgeleid door de verschillende instanties toch vrij ver uiteen:

Voornamelijk de keuze van de sleutelstudie ligt aan de basis van deze verschillen: daar waar ATSDR, (1999), INDEX (2005) en OEHHA (2008) zich baseren op een chronische beroepsblootstelling studie betreffende werknemers in formaldehyde producerende fabrieken (Wilhelmsson B and Holmstrom M (1992) en Holmstrom M et al. 1989c), baseert WHO zich op een acute (4h) gecontroleerde testkamer studie waarin vrijwilligers worden blootgesteld aan formaldehyde (Lang et al., 2008) en de respons (irritatie, knippen van ogen) gemeten werd. Zonder dit expliciet vermeld te hebben, baseert WHO (2010) zich vermoedelijk liever op de Lang et al (2008) studie omdat deze onder gecontroleerde omstandigheden gebeurd is (en dus vrij van andere beïnvloedende factoren zoals simultane blootstelling aan andere stoffen) en er een eenduidige NOAEL en LOAEL af te leiden was. WHO (2010) haalt immers aan dat in de beroepsblootstelling studies van Wilhelmsson B and Holmstrom M (1992) en Holmstrom M et al. 1989c niet kunnen gebruikt worden omwille van een gebrek aan blootstellings-afhankelijke effect relatie. (p 116 WHO, 2010). ATSDR (1999) en OEHHA (2008) hebben respectievelijk de tijdsgewogen gemiddelde formaldehyde concentratie van de blootgestelde groep ($0,24 \text{ ppm}$) als LOAEL genomen, en het tijdsgewogen gemiddelde van de controle groep ($0,09 \text{ mg}/\text{m}^3$) genomen. Echter, de blootstellingsintervallen van beide groepen (blootgestelde groep: $0,04 - 0,4 \text{ ppm}$; controlegroep: $0,07 - 0,13 \text{ ppm}$ in de late zomer, met als jaargemiddelde mediane concentratie $0,07 \text{ ppm}$) zijn vrij breed, en dus kan men zich de vraag stellen of het gemiddelde van deze intervallen een goede maat is voor een NOAEL of LOAEL. Het is immers goed mogelijk dat de werkelijke NAEL of LAEL zich eerder aan het uiteinden van deze rangen liggen (aan de hoge of lage kant).

Bovendien wordt er opgemerkt dat op het moment van de publicatie van de ATSDR (1999) en OEHHA (2008) rapporten i.v.m. formaldehyde de studie van Lang et al. (2008) nog niet gepubliceerd was en dus niet in overweging kon worden genomen.

In het ANSES rapport (2008) wordt Franse richtlijn voor formaldehyde in het binnenmilieu ($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor chronische blootstelling en $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor 2 uur) voorgesteld. ANSES (2008) heeft een zeer uitgebreide (88 pg.) analyse gemaakt van de toxicologische studies i.v.m. formaldehyde. Ze besluiten dat er een veelheid van data aanwezig is, en een goede basis voor het afleiden van toetsingswaardes. Finaal maakt ANSES geen eigen afleiding, maar volgt ANSES voor chronische en acute TW de afleiding gemaakt door ATSDR en OEHHA om de Franse binnenmilieu richtlijnen voor formaldehyde op te stellen.

Merk hierbij op dat op het moment van de ANSES afleiding (2008) het WHO (2010) document nog niet beschikbaar was, en dus nog niet in rekening kon worden genomen.

De studie die aan de basis lag voor WHO IAQG (2010), nl. Lang et al. (2008) werd wel reeds besproken in het ANSES rapport (2008); echter er werd geen expliciete reden gegeven waarom de studie van Lang et al. (2008) al dan niet werd overwogen om te gebruiken om een toetsingswaarde af te leiden.

Een tweede punt van 'onenigheid' tussen de verschillende instanties ligt in de discussie of kinderen al dan niet gevoeliger zijn aan formaldehyde in vergelijking met volwassenen. De sleutelstudies zijn

Afleiden van richt- en interventiewaardes voor formaldehyde

immers zowel bij de afleiding door WHO, ATSDR en OEHHA gebaseerd op studies met volwassenen. Volgens WHO (2010) is een extra assessment factor voor gevoelige groepen niet van toepassing voor formaldehyde. Hiervoor refereert WHO (p 121) naar de review van Paustenbach et al. (1997) die concludeert dat er geen groepen (ouderen, astmapatiënten, kinderen) werden gevonden die hypersensitief zijn aan formaldehyde. Integendeel, ouderen blijken minder gevoelig te zijn. Daarom is geen extra AF voor gevoelige populaties van toepassing volgens WHO.

Volgens het mechanisme van formaldehyde op het eindpunt (irritatie, lokaal op de slijmvliezen, zonder metabolisatie) suggereert dat er weinig verschillen bestaan tussen gevoelige groepen. Op p 67 van het ANSES rapport (2008) wordt er vermeld dat er momenteel onvoldoende bewijskracht is of kinderen al dan niet gevoeliger zijn aan formaldehyde in vergelijking met volwassenen.

Echter voert OEHHA wel een factor 10 invoert omwille van de mogelijke grotere gevoeligheid van kinderen voor lange termijn blootstelling aan formaldehyde.

Dit cijfer van 10 is op zich niet verder gestaafd in het OEHHA document. Wel voert OEHHA een parallelle afleiding uit, waarin het - in plaats van te vertrekken van de Wilhelmsson & Holmstrom (1992) - vertrekt van de Rumchev et al. (2002) studie. In de studie van Rumchev et al. (2002) werd de relatie tussen formaldehyde in woningen van kinderen, en de hospitalisatie voor astma bestudeerd. De LOAEL ($60 \mu\text{g formaldehyde}/\text{m}^3$) was de concentratie waarbij de auteurs een statistisch hogere risico vonden voor astma-gerelateerde ademhalings symptomen. De NOAEL ($30 \mu\text{g}/\text{m}^3$) werd gekozen op basis van de lage kant van de NOAEL range. Een Intraspecies factor van 3,16 werd toegepast door OEHHA voor potentiële toxicodynamische verschillen. Hieruit vloeit een inhalatie chronische REL (recommended exposure level) van $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voort op basis van de Rumchev studie, die zeer gelijkaardig is aan de chronische REL gebaseerd op de kritische studie (Wilhelmsson & Holmstrom (1992)).

In het WHO IAQG document (2010) werd de Rumchev et al. (2002) studie ook besproken; echter WHO weerhield de Rumchev studie niet als kritische studie omdat er te sterke confounding factoren aanwezig waren, waarvan de belangrijkste de aanwezigheid van verbrandingsproducten, nl. op basis van indicaties van metingen van hoge concentraties verkeerspolluenten zoals benzeen, toluen, xyleen, NO_2 en SO_2 in de woningen van de kinderen. Deze polluenten zijn gekend als zijnde geassocieerd met astma bij kinderen.

WHO haalt andere studies aan waarbij metingen van formaldehyde in woningen van astmatische en niet-astmatische kinderen niet van elkaar verschillen.

Daarentegen baseert Health Canada (2006) zich voor de afleiding van de 8-h IAQG van $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ook op de studie van Rumchev et al. (2002). Volgens Health Canada (2006) werd in deze studie hospitalisatie voor astma bij jonge kinderen (6 m - 3 jaar) geassocieerd met formaldehyde blootstelling, na het uitschakelen van andere confounding factoren.

Hier komt dus de tegengestelde mening tussen Health Canada (2006) en WHO (2010) terug naar boven, betreffende de Rumchev et al. (2002) waarin de confounding factors (verkeersgerelateerde pollutie) al dan niet de resultaten teveel beïnvloeden om een LAOEL te kunnen afleiden voor formaldehyde.

Merk hierbij wel op dat Health Canada (2006) vertrekkende van de NOAEL ($50 \mu\text{g}/\text{m}^3$) van de Rumchev et al. (2002) studie geen assessment factoren, ook niet voor gevoelige groepen, heeft toegepast, en dus de NOAEL zonder omrekeningsfactoren vertaald werd naar een binnenmilieurichtlijn (8h) door Health Canada. De NOAEL = $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ werd gekozen als de laagste kant van de exposure range ($50 - 59 \mu\text{g}/\text{m}^3$) waarin geen significante toename aan astma hospitalisatie werd waargenomen in Rumchev et al., 2002).

Samengevat, de verschillende instanties hebben allen een zeer uitgebreide analyse van de toxicologische studies i.v.m. formaldehyde uitgevoerd. Twee redenen liggen aan de basis van de vrij grote verschillen in richtwaarden of binnenmilieuriichtlijnen voor formaldehyde: 1) De al dan niet beschikbaarheid over de meest recente studie, die een gecontroleerde studie in een testkamer bij vrijwilligers is (Lang et al., 2008) bij de afleiding; en de 2) de mening of de confounding factors al dan niet te sterk de formaldehyde dosis-respons functie verstoren. Confounding factors zijn simultane blootstelling aan andere pollutanten, bvb. verkeer in de Rumchev studie, of andere chemische stoffen in formaldehyde productie omgevingen.

Voor de keuze voor het gebruik als richtwaarde voor niet-carcinogene effecten in het Vlaams BinnenMilieuBesluit stellen we voor de richtwaarde van WHO ($100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ - 30 min) te hanteren, en dit om de volgende redenen: WHO heeft alle toxicologische studies, ook de steulelstudies die aan de basis liggen van de toetsingswaarden van de andere instanties, in rekening gebracht en grondig beoordeeld. Door zijn recentheid kan WHO (2010) zich in tegenstelling ATSDR, OEHHA en Health Canada wel baseren op een gecontroleerde testkamer studie (Lang et al., 2008), welke als belangrijk voordeel ten opzichte van de steulelstudies die aan de basis van ATSDR, OEHHA en Health Canada liggen, heeft dat de formaldehyde dosis-respons relatie niet verstoord is door potentiële confounding factoren. Een bijkomend argument voor de keuze dat de WHO documenten een zeer grondig peer review proces hebben doorgemaakt: naast de 4 auteurs van het hoofdstuk i.v.m. formaldehyde, werden de documenten besproken en gereviewed door een grote ad hoc groep van experts.

Besluit: op basis van deze argumentatie stellen we voor de IAQG van $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (30 min) van WHO te gebruiken als richtwaarde in het Vlaams Binnenmilieubesluit, voor het luik niet-carcinogene effecten. De waarde van $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ is volgens WHO ook van toepassing voor langere blootstellingsduur, vermits deze ook beschermend is voor chronische effecten.

Besluit: voorstel richtwaarde (niet-carcinogene effecten): $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (WHO, 2010)

9.5.2. Carcinogene effecten (diepte analyse)

De verschillende instanties die carcinogeniteit van formaldehyde bespreken zijn eensgezind betreffende de classificatie van formaldehyde als carcinogene stof (IARC: groep 1); alsook is er consistentie in de gerapporteerde kritische vorm van kanker geïnduceerd door formaldehyde (namelijk nasopharyngeale kanker, of neustussenschotkanker). Ook de studies (dierproeven en werknemersstudies) naar nasopharyngeale kanker ten gevolge van formaldehyde die geciteerd worden door de verschillende instanties zijn sterk overeenkomstig.

Er zijn echter wel grote verschillen hoe de instanties omgaan met de interpretatie van de data, met name betreffende de al dan niet aanwezigheid van een drempelconcentratie waar beneden inductie van kanker ten gevolge van formaldehyde blootstelling onwaarschijnlijk is. Ten gevolge van deze verschillen in interpretatie zijn er ook verschillen in vormen waarin de toetsingswaarde voor het carcinogeen effect van formaldehyde wordt uitgedrukt: WHO, ANSES en Health Canada hanteren een drempelwaarde als richtlijn voor bescherming tegen carcinogene en niet-carcinogene effecten (nl WHO: $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$; Anses: $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en Health Canada: $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$) terwijl US EPA IRIS en OEHHA een eenheidsrisico hanteren (resp. $1,3 \times 10^{-5}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en $6,0 \times 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Er wordt opgemerkt dat ATSDR carcinogene effecten buiten beschouwing laat in de ATSDR profielen.

Voor het afleiden van het eenheidsrisico baseren US EPA IRIS (1991) als OEHHA (2009) zich op dezelfde sleutelstudie, nl. de rattenstudie van Kerns et al. (1983) waarin carcinomen van de epidermis van de neusholte (bij ratten) werden opgevolgd in een gecontroleerde studie, waarbij de

Afleiden van richt- en interventiewaardes voor formaldehyde

ratten blootgesteld werden aan verschillende testdosissen (1; 2; 5,6; 14,3 ppm formaldehyde) gedurende 6 uur per dag en 5 dagen per week en dit gedurende 2 jaar. Carcinomen werden vastgesteld bij 51/117 en 52/115 ratten vanaf 14,3 ppm.

De resultaten van deze dierproef studie werden door US EPA IRIS (1991) en OEHHA (2009) vertaald naar een kanker eenheidsrisico voor de mens.

Voor het berekenen van een dergelijk kanker eenheidsrisico wordt geen klassieke benadering toegepast zoals voor niet carcinogene effecten waarbij men vertrekt van een POD (point of departure) en daarna toepassen van assessment factoren. In plaats daarvan, wordt er gebruikt gemaakt van statische modellen.

US EPA IRIS (1991) vermeldt dat het een "linearized multistage procedure, additional risk" extrapolatiemodel toegepast heeft op de data, en zodoende een eenheidsrisico van $1,3 \times 10^{-5}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ afgeleid heeft.

OEHHA (2009) heeft daarentegen gebruikt gemaakt van farmacokinetische interpolatie van de moleculaire dosimetrie data op de dierproef cancer bio-assay data van Kerns et al.(1983) gebruik makend van de linearized multistage procedure (GLOBAL 86), met als resultaat het eenheidsrisico van $6,0 \times 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Noch US EPA IRIS, noch OEHHA motiveren expliciet hun reden om een eenheidsrisico af te leiden, en ook niet hun keuze om 1) uit te gaan van een niet-drempel benadering, 2) het lineair toepassen van eenheidsrisico over gans het blootstellingsbereik. Het niet motiveren van deze keuze is echter niet onlogisch vermits, als veilige benadering, het standaard uitgangspunt is dat voor carcinogene stoffen er geen veilige drempel bestaat en zelfs de geringste dosis al een effect kan veroorzaken. De bewijskracht moet dan ook geleverd worden indien het tegendeel wordt verdedigd (aantonen van aanwezigheid van een drempel). Er wordt in de US EPA IRIS en de OEHHA documenten noch de aanwezigheid van een drempel verdedigd noch weerlegd.

Daarentegen vormt de overtuiging van het bestaan van een drempel voor carcinogene effecten wel de basis van de toetsingswaarde voor carcinogene effecten voor formaldehyde bij WHO (2010), Anses (2008) en Health Canada (2006):

WHO baseert de aanname van een drempel effect op het volgend argument: celproliferatie ten gevolge van cytotoxiciteit wordt beschouwd als het sleutelement in de ontwikkeling van kanker geïnduceerd door formaldehyde.

Voor dit type van carcinogeen effect (ten gevolge van cytotoxiciteit), is de NOAEL waarde en de toepassing van assessment factoren volgens WHO geschikt om IAQG op te stellen. Hiervoor verwijst WHO naar de review van Nielsen et al. (2008). WHO vermeldt dat ook in het gebied van arbeidsblootstellingslimieten, deze NOAEL benadering wordt gevolgd voor het beschouwen van het carcinogeen effect van formaldehyde, bvb. in Europa (SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, limieten voor formaldehyde), Duitsland (MAK, Maximale Arbeitsplatz-Konzentration, waardes; 2007), Japan (2009) en US (TLVs, threshold limit value, 2007), en ook voor het afleiden van standaarden voor buitenlucht in Duitsland werd deze drempel benadering gevolgd.

Bovendien vermeldt WHO dat er een sterke niet-lineariteit is van de relatie tussen formaldehyde blootstelling aan ratten en de ontwikkeling van squamous cell carcinoma in ratten; wat ook bevestigd werd in epidemiologische studies. De sterke niet-lineariteit van de relatie maakt de toepassing van een unit risk in een gebied buiten het afleidingsgebied problematisch.

Omwille van deze argumenten vertrekt WHO van een NOAEL en Assessment Factor benadering om een drempelwaarde voor carcinogene effecten ten gevolge van formaldehyde blootstelling te becijferen: WHO vertrekt van NOAEL: $1,25 \text{ mg}/\text{m}^3$ voor cel proliferatie bij ratten (uit de studie van

Appelman et al. 1988⁵⁴) en past een Assessment Factor (AF) van 3 voor interspecies variabiliteit, omdat het een lokaal en geen systemisch effect betreft, en een AF 2 voor intraspecies verschillen. De resulterende toetsingswaarde (NOAEL/AF) bedraagt $210 \mu\text{g}/\text{m}^3$, welke 2 keer hoger ligt dan de richtwaarde gebaseerd op niet-carcinogene effecten (irritatie). Naast de NOAEL en AF benadering rapporteert WHO ook nog een alternatieve berekening, waarin ze toch refereren naar een risico van $2,7 \cdot 10^{-8}$ voor levenslange blootstelling aan $0,125 \text{ mg}/\text{m}^3$ en een voorspeld additioneel risico van 10^{-6} of minder voor niet-rokers continu blootgesteld aan $0,25 \text{ mg}/\text{m}^3$ (WHO refereert hier naar Liteplo et al. 2002). Volgens WHO leiden beide benaderingen (NOAEL x AF en predicted cancer risk) tot gelijkaardige resultaten, met als resultaat een waarde van $0,2 \text{ mg}/\text{m}^3$ voor bescherming tegen lange termijn effecten, inclusief kanker. Bijgevolg, besluit WHO dat de richtwaarde gebaseerd op niet-carcinogene effecten (irritatie) voldoende beschermend is, ook voor lange termijn effecten inclusief kanker.

Daar waar ANSES (IAQG) voor niet-carcinogene effecten de toetsingswaardes overneemt die opgesteld zijn door ATSDR en OEHHA, volgt ANSES de afleiding van OEHHA niet voor carcinogene effecten:

ANSES bespreekt de eenheidsrisico's voor formaldehyde afgeleid door US EPA en OEHHA, en de manier en basisstudies waarop ze afgeleid zijn.

Echter, ANSES weerhoudt deze eenheidsrisico's niet omdat Anses de hypothese van afwezigheid van een drempel (waarop de eenheidsrisico's gebaseerd zijn) verwerpt. Hiervoor beroept ANSES zich op de opinies van Decos, Dutch Expert Committee on Occupational Safety, (2003) en het Nordic Council of Ministers (2003) die argumenteren dat dosis-respons functie tussen formaldehyde en nasopharynx kanker slechts opgaat vanaf 4 ppm ($5 \text{ mg}/\text{m}^3$) en dat extrapolatie tot concentraties beneden $1,24 \text{ mg}/\text{m}^3$ delicaat is, gezien het aantal kanker gevallen laag is en, en de modellering van de dosis-respons relatie beladen is met sterke onzekerheden.

ANSES volgt BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung), die de drempel voor beschermen tegen irriterende effecten, die ook aanzien wordt als de eerste stap in het carcinogeen proces, op $124 \mu\text{g}/\text{m}^3$ legt. Hierbij merkt Anses op dat deze waarde geen rekening houdt met intra-individuele variabiliteit. Anses trekt wel dit argument door, nl.-dat als een toetsingswaarde beschermend is voor de precursor van het carcinogeen proces, het ook beschermend is tegen carcinogeen effect van formaldehyde (vermits er van een drempel effect wordt uitgegaan).

Ook Health Canada (2006) volgt de redenering van de aanwezigheid van een drempel: Health Canada vermeldt dat er een stijgende incidentie van carcinoma's van de neusholte is bij concentraties van $6,7 \text{ mg}/\text{m}^3$ of hoger, en dat er geen dergelijke tumors gevonden werden bij lage concentraties (tot $2,4 \text{ mg}/\text{m}^3$). Dit heeft volgens Health Canada te maken met het mechanisme: celproliferatie ten gevolge van cytotoxiciteit. Daarom is volgens Health Canada het risico op kanker ten gevolge van formaldehyde verwaarloosbaar bij concentraties die beschermend zijn voor irritatie. Merk op dat Health Canada, Anses en WHO hun opinie betreffende het bestaan van een drempel voor het ontstaan van kanker ten gevolge van formaldehyde onafhankelijk van elkaar lijken gevormd te hebben, vermits ze niet verwijzen naar elkaars rapporten, en omdat ze deels verwijzen naar andere bronnen om hun argumenten te staven (zie hoger).

Alle argumenten en meningen in beschouwing genomen, lijken er voldoende sterke argumenten te zijn dat formaldehyde werkt volgens een drempelmechanisme, en dat de richtwaarde gebaseerd op niet-carcinogene effecten voldoende beschermend is voor carcinogene effecten. De argumenten 'pro' (voor drempel) zijn immers gestaafd met goed onderbouwde referenties, en bediscussieerd in de werkgroepen van WHO, ANSES en Health Canada. De argumenten 'con' (dus tegen een drempel) lijken gebaseerd te zijn op de meer voorzichtige standaardnamen, vermits we in de rapporten van

⁵⁴ Appelman et al. 1988. One-year inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats with damaged or undamaged nasal mucosa. *J. of Applied Toxicology*; 1988; 8-85-90

US EPA IRIS en OEHHA geen expliciete argumenten vinden waarom voor formaldehyde geen drempel wordt aangenomen. Hier zijn we net geneigd om af te wijken van de standaard aanname, omdat er argumenten aanwezig zijn voor een drempel voor formaldehyde (zie WHO, ANSES en Health Canada). Bovendien is de US EPA IRIS documentatie vrij oud (1991) en momenteel in herziening, en neemt mogelijks niet de recentste inzichten in verband met werkingsmechanisme (al dan niet drempel) in rekening.

9.5.3. Integratie: niet-carcinogene en carcinogene effecten

We volgen de benadering van WHO, ANSES en Health Canada waarbij geargumenteed wordt dat richtwaardes voor niet-carcinogene effecten van formaldehyde voldoende beschermend zijn voor carcinogene effecten van formaldehyde. Vermits we voor de niet-carcinogene effecten uitgaan van WHO IAQG (2010), nl. $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ stellen we voor deze te hanteren, inclusief carcinogene effecten. Bovendien heeft WHO expliciet becijferd dat de WHO IAQG waarde van $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ook beschermend is voor carcinogene effecten.

Besluit: voorstel richtwaarde formaldehyde binnenmilieu = $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (30 min, en chronisch; bron: WHO, 2010)

9.6. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS INTERVENTIEWAARDEN

Procedure: richtwaarde, vermenigvuldigd met de ratio LOEL/NOAEL (zie algemene procedure afleiden interventiewaarde):

Richtwaarde = $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (zie 3.5)

NOAEC = $0,6 \text{ mg}/\text{m}^3$ (Lang et al., 2008)

LOEL waarde = $0,6 \text{ mg}/\text{m}^3$ (Lang et al., 2008)

Ratio LOEL/NOAEC : 1

Merk op: volgens WHO is de dosis van $0,6 \text{ mg}/\text{m}^3$ een NOAEL waarde.

De auteurs zelf (Lang et al., 2008) interpreteerden de dosis van $0,63 \text{ mg}/\text{m}^3$ als een LOEL waarde ('corrected lowest observed effect level'). Lang et al. (2008) besloten dat de NOAEL waarde voor zowel subjectieve als objectieve oogirritatie waarschijnlijk zeer dicht bij de LOEL ($0,63 \text{ mg}/\text{m}^3$) ligt, vandaar waarschijnlijk dat de WHO dit getal geïnterpreteerd heeft als een NOAEL waarde.

Op basis hiervan besluiten we dat de LOEL/NOAEC zeer dicht tegen 1 ligt, en weerhouden we factor 1 als ratio LOEL/NOAEC om de richtwaarde om te zetten tot een interventiewaarde.

Merk op dit een LOEL/NOAEC ratio van 1 een vrij uitzonderlijke situatie is (meestal liggen NOAEC en LOAEC's een factor 2-5 uit elkaar), maar hier verantwoord is op basis van de beschikbare data. Een hogere factor toekennen (bvb. default factor 2) zou immers betekenen dat de LOAEL mogelijks overschat wordt, en dus de hieruit afgeleide interventiewaarde dan bijgevolg ook niet voldoende conservatief zou zijn. Dit willen we uiteraard vermijden.

Besluit: voorstel interventiewaarde binnenmilieu = $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (30 min en chronisch)

LITERATUURLIJST

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry - ATSDR (1999) Toxicological profile for formaldehyde, Atlanta GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- ANSES, 2008. Risques sanitaires liés à la présence de formaldehyde dans les environnements intérieurs et extérieurs Toxicité du formaldéhyde. État des connaissances sur la caractérisation des dangers et choix des valeurs toxicologiques de référence.
- Arvanitis A, Kotzias D, Kephelopoulou S, Carrer P, Cavallo D, Cesaroni G, De Brouwere K, de Oliveira-Fernandes E, Forastiere F, Fossati S, Fromme H, Haverinen-Shaughnessy U, Jantunen M, Katsouyanni K, Kettrup A, Madureira J, Mandin C, Molhave L, Nevalainen A, Ruggeri L, Schneider T, Samoli E, Silva G. 2010. The INDEX-PM project: health risks from exposure to indoor particulate matter. *Fresenius Environmental Bulletin*, Vol 19: Issue 11, 1258-2471
- Belgisch Staatsblad No 2004-4159. Besluit van de Vlaamse Regering houdende maatregelen tot bestrijding van de gezondheidsrisico's door verontreiniging van het binnenmilieu. P 72552-72560.
- De Brouwere et al. (2014) . Application of the maximum cumulative ratio (MCR) as a screening tool for the evaluation of mixtures in residential indoor air. *Science of the Total Environment*. 479-480: 267-276.
- De Brouwere en Cornelis. 2016. Protocol for the selection of health-based reference values. VITO report 2016/MRG/R/0469
- Decos, 2003. Dutch expert committee on occupational standards (Decos). Formaldehyde. Health-based recommended occupational exposure limits. 2003/02OSH. The Hague, Health council of the Netherlands. 2003.
- Health Canada (2006) Canadian Environmental Protection Act 1999. Priority substances list assessment report - formaldehyde, Ontario, Environment Canada - Health Canada.
- IRK (1996) Ad-hoc-Arbeitsgruppe IRK/AGLMB (1996) Richtwerte für die Innenraumluft: Basisschema. *Bundesgesundheitsblatt*39:422-426
- IRK (2012) Ad-hoc-Arbeitsgruppe IRK. Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basisschemas. *Bundesgesundheitsblatt* 2012 55: 279-290.
- JRC (2005) Critical appraisal of the setting and implementation of indoor exposure limits in the EU - the INDEX project, Italy, Joint Research Centre - European Commission (Final report)
- JRC (2013) European Collaborative Action Urban Air, Indoor Environment and Human Exposure. Report No 29. Harmonization framework for health based evaluation of indoor emissions from construction products in the European Union using the EU-LCI concept. EUR 26168 EN
- Kerns et al., 1983. Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Research*;43(9):4382-4392. September 1983.
- Lang et al., 2008. Formaldehyde and chemosensory irritation in humans: a controlled human exposure study. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2008, 50:23-36.
- Link. B. (1999) Richtwerte für die Innenraumluft – Quecksilber. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 299: 168-174.
- Liteplo et al.2002 - Concise International Chemical Assessment Document, 40
- Mandin et al. (2009) Development of French Indoor Air Quality Guidelines. *Clean Soil, Air Water*. 37 (6) 494-499.
- Molhave et al. (1991) Volatile Organic Compounds – Indoor Air quality and Health. *Indoor Air* (1): 357-376.
- Nielsen et al. 2008 Backgrounds, approaches and recent trends for setting health based occupational exposure limits: a mini review *Reg. Tox. & Pharm*, 51: 253-269
- Nordic Council of Ministers. 2003 (cited in ANSES, 2008 report)

Afleiden van richt- en interventiewaardes voor formaldehyde

- Stranger, S.S. Potgieter-Vermaak, R. Van Grieken, Characterization of indoor air quality in primary schools in Antwerp, Belgium. *Indoor Air*, 18:6(2008), p 454-463
- OEHHA (2008) Appendix D.3: Chronic RELs and toxicity summaries using the previous version of the Hot Spots Risk Assessment Guidelines (OEHHA 1999), California, Office of Environmental Health Hazard Assessment.
- Paustenbach DJ et al. A recommended occupational exposure limit for formaldehyde based on irritation. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1997, 50:217–263
- Rumchev et al. 2002. Domestic exposure to formaldehyde significantly increases the risk of asthma in young children. *Eur Respir J*. 20(2):403-8.
- Sagunski & Mangelsdorf. Richtwerte für die Innenraumluft: Aromatenarme Kohlenwasserstoffgemische (C9-C14). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2005 · 48:803–812
- UBA (2007) Beurteilung von Innenraumluftkontaminationen mittels Referenz- und Richtwerten. *Bundesgesundheitsbl* 50:990-1005.
- UBA (2012) Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basisschemas. *Bundesgesundheitsbl* 55:279–290.
- Wilhelmsson B and Holmstrom M (1992). Possible mechanisms of formaldehyde-induced discomfort in the upper airways. *Scand J Work Environ Health* 18(6): 403-7. WHO (2000) Air Quality Guidelines for Europe 2nd edition, Copenhagen, World Health Organization - Regional Office for Europe (European Series, No. 91)
- WHO (2010) WHO guidelines for indoor air quality - selected substances, Bonn, The WHO European Centre for Environment and Health.
- US EPA 1991. Integrated Risk Assessment System Formaldehyde. <http://www.epa.gov/iris/subst/0419.htm>

10. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor koolstofmonoxide

Volgens format 'protocol selectie gezondheidkundige toetsingswaarden (De Brouwere en Cornelis, 2016):

10.1. BLOOTSTELLINGSSITUATIE

- » Vraagstelling: gezondheidkundige afleiding van richt – en interventiewaarde voor koolstofmonoxide in binnenlucht
- » Te gebruiken in generieke context; toe te passen op verschillende types binnenmilieus (woningen, scholen, openbare gebouwen, ...); dus ook locaties waar gevoelige groepen kunnen aanwezig zijn
- » Te gebruiken voor evaluatie van chronische blootstelling aan koolstofmonoxide

10.2. ALGEMENE INFORMATIE

Stof identificatie (naam, CAS nr)	Koolstofmonoxide (CO); CAS nr 630-08-0
Datum van afleiding	Oktober 2016
Auteur	Katleen De Brouwere (VITO)
Reviewer	Lieve Geerts (VITO)
Blootstellingsduur – en route	Inhalatie, chronische blootstelling
Context voor het gebruik van de richtwaarde	Generieke context; te gebruiken bij evaluatie van koolstofmonoxide metingen in luchtstalen in het binnenmilieu

10.3. GETRAPPT NIVEAU VAN SELECTIE

'in-depth evaluation' werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (binnenmilieubesluit)

10.4. CLASSIFICATIE VAN CARCINOGENITEIT

Tabel 23: classificatie van carcinogeniteit voor koolstofmonoxide volgens IARC, US EPA, EU-GHS en NTP

Agentschap	Datum	Classificatie	Bron/hyperlink
IARC	2016 ⁵⁵ -	Komt niet voor in de IARC lijst	http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php
US EPA	2011	Carcinogene effecten niet vermeld, ook geen classificatie voor carcinogeniteit	https://www.epa.gov/indoor-air-quality-iaq/carbon-monoxides-impact-indoor-air-quality
EU-GHS	CLP00 (2008)	CO heeft volgens de geharmoniseerde classificatie van de CLP Regulatie (No 1272/2008) geen indeling als carcinogene stof	http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database
NTP	13 th RoC (2014)	Koolstofmonoxide komt niet voor op de 13 ^{de} RoC lijst	http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index.html

Conclusie: we kunnen aannemen dat koolstofmonoxide waarschijnlijk niet als carcinogeen dient beschouwd te worden. Bijgevolg dient bij het afleiden van richt- en interventiewaarden enkel met niet- carcinogene effecten rekening gehouden te worden.

10.5. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS RICHTWAARDEN

Primaire bronnen

WHO / Guidelines for Indoor Air Quality (IAQG):

http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf

US EPA IRIS: www.epa.gov/iris,

<https://www.epa.gov/indoor-air-quality-iaq/carbon-monoxides-impact-indoor-air-quality>

ATSDR MRL : <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp201.pdf>

Resultaat: koolstofmonoxide aan bod in WHO IAQG (2010), maar komt niet voor in het IRIS programma. Binnen het Indoor Air Quality Programma van EPA komt koolstofmonoxide wel uitvoerig aan bod. ATSDR heeft geen MRL waarden voor CO afgeleid.

Secundaire bronnen

Cal EPA OEHHA (REL en unit risks): <http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp>

ANSES VTR: <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-référence-vtr>

Health Canada : Health Canada : <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php>

First priority compounds list: <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/index-eng.php>

Second priority compounds list: <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl2-lsp2/index-eng.php>

<http://healthycanadians.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/carbon-monoxide-carbone/index-eng.php>

⁵⁵ Meest recente lijst van IARC geraadpleegd in oktober 2016

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor koolstofmonoxide

Resultaat: Koolstofmonoxide komt niet aan bod in de lijst van chronische RELs van OEHHA. Enkel voor acute blootstelling heeft OEHHA een REL afgeleid (23 000 µg/m³; 1999). Koolstofmonoxide komt ook niet aan bod in de lijst van VTR lijst van ANSES. Health Canada heeft voor koolstofmonoxide wel een 'Residential Indoor Air Quality Guideline' afgeleid.

Tertiare bronnen

In Duitsland werd voor koolstofmonoxide een RW I & II waarde afgeleid:

<https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/pdfs/Kohlenmonoxid.pdf>

Voor Koolstofmonoxide heeft ook ANSES een richtlijn voor binnenmilieukwaliteit afgeleid:

<https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2004etVG003Ra.pdf> (zie tertiaire bronnen)

In het INDEX project (2005) komt koolstofmonoxide aan bod:

http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_exs_02.pdf;

RIVM database:

- Uit de RIVM bronnen die vermeld worden in het protocol toetsingswaarden:
<http://www.rivm.nl/rvs/Normen>:
 - Geen richtwaarden voor binnenmilieu
- <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>: (Baars et al.; 2001)
- In het RIVM document 'binnenmilieurichtlijnen'
http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2008/februari/Health_based_guideline_values_for_the_indoor_environment komt koolstofmonoxide ook aan bod.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor koolstofmonoxide

10.5.1. Niet carcinogene effecten (in depth evaluation)

Tabel 24: overzicht van richtwaarden CO uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen

Instantie	Benaming	Waarde
WHO (2010)	Indoor Air Quality Guideline	100 mg/m ³ (15 min)
		35 mg/m ³ (1 uur)
		10 mg/m ³ (8 uur)
		7 mg/m³ (24h)
WHO (2000)	Air Quality guidelines	100 mg/m ³ (15min)
		60 mg/m ³ (30 min)
		30 mg/m ³ (1 uur)
		10 mg/m ³ (8 uur)
EPA (2011)	NAAQS (ambient air)	9 ppm (= 10 mg/m ³) ⁵⁶ (8 uur)
		35 ppm (= 40 mg/m ³) (1 uur)
Health Canada (2007)	Residential Indoor Air Quality Guideline	10 ppm (= 11,5 mg/m³) (24 uur)
		25 ppm (= 28,6 mg/m ³) (1 uur)
UBA (1997)	Richtwerte II ⁵⁷	60 mg/m ³ (8 uur); 15 mg/m ³ (30 min)
	Richtwerte I	6 µg/m ³ ; 15 mg/m ³ (30 min)
ANSES (2007)	Proposition de valeur guide de qualité d'air interieur	100 mg/m ³ (15 min)
		60 mg/m ³ (30 min)
		30 mg/m ³ (1 uur)
		10 mg/m ³ (8 uur)
INDEX (JRC, 2005)	Acceptable level	≤ 15 mg/m ³ (8 uur)
	Desirable level	≤ 6 mg/m ³ (8 uur)
RIVM (2007)	Richtlijn binnenmilieu	100 mg/m ³ (15min)
		60 mg/m ³ (30 min)
		30 mg/m ³ (1 uur)
		10 mg/m ³ (8 uur)

WHO (2000; 2010)

Voor CO heeft WHO (2010) expliciet voor 4 verschillende tijds�pannes (15 minuten, 1 uur, 8 uur en 24 uur) richtlijnen voor CO in het binnenmilieu opgesteld, omdat de niveaus waarbij effecten optreden sterk afhankelijk zijn van de blootstellingsduur (toenemend effect bij langere blootstelling door het opstapelen van COHb in het bloed).

Endogene productie van CO kan leiden tot COHb niveaus tot 2,5% in zwangere vrouwen, en zelfs tot 20% bij indoor sporten. Om de bevolking te beschermen, vooral de oudere populatie met latente coronaire ziekten en foetussen, wordt gestreefd naar een COHb niveau in het bloed van maximaal 2,5%. Op basis van de Coburn-Foster-Kane exponentiële vergelijking die de gekende fysiologische variabelen in acht neemt die de CO-opname bepalen, worden de blootstellingslimieten in lucht afgeleid voor gezonde personen met lichte of matige activiteit. De berekende richtwaarden zijn 100

⁵⁶ Conversie van ppm naar mg/m³ (bij 25°C en 1 atm): conversiefactor = MW/24,45 = 28,01/24,45; → 1 ppm = 1,456 mg/m³ Merk op dat de toegepaste conversie in bronnen licht kan afwijken van dit conversiegetal omwille van afrondingen, en/of conversiegetallen bij andere omstandigheden van temperatuur en druk

⁵⁷ RichtWerte II is de laagste concentratie in binnenlucht waarbij een negatief gezondheidseffect niet uitgesloten is (de Duitse RichtWerte II is bijgevolg vergelijkbaar met de interventiewaarde het Vlaams BinnenMilieuBesluit); de Duitse RichtWerte I is de binnenluchtconcentratie waarbij verwacht wordt dat er geen nadelige effecten optreden; bijgevolg is deze waarde vergelijkbaar met de richtwaarde uit het Vlaams binnenmilieubesluit

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor koolstofmonoxide

mg/m³; 60 mg/m³; 30 mg/m³ en 10 mg/m³ voor de respectievelijke blootstellingsduur van 15 min, 30 min, 1h en 8h

In dit document wordt voornamelijk ingegaan op de onderbouwing van de lange termijn richtwaarde (24h). Een lange termijn richtwaarde (uitgedrukt als 24h- gemiddelde) is er gekomen omdat gezondheidseffecten ook kunnen optreden beneden de drempel voor acute toxiciteit (8h wordt aanzien als een acute richtwaarde) indien de blootstelling langer aanhoudt dan 8 h.

De richtwaarden voor de verschillende tijdspannes zijn allen gebaseerd op dezelfde NOAEL (nl. 2 % carboxyhemoglobine in bloed (COHb). De NOAEL werd afgeleid op basis van verschillende testkamerstudies waarin gezonde vrijwilligers en vrijwilligers met een hartaandoening blootgesteld werden aan een continue, stabiele concentratie CO. Boven deze NOAEL werden eerste tekenen van effecten waargenomen (namelijk wijzigingen in het cardiogram patroon -‘ST segment changes’ en ‘decreased time to angina’). De NOAEL waarde uitgedrukt als concentraties in bloed werd aan de hand van de Coburn-Foster-Kane exponentiële vergelijking (Coburn et al., 1965) omgerekend naar richtlijnen voor tijdsgemiddelde waarden CO concentraties in lucht, op een manier zodat het COHb niveau (2 %) in het bloed niet overschreden wordt indien gedurende deze tijdspanne (15 min, 1h, 8h en 24h) de CO blootstelling gelijk is aan het niveau uit de respectievelijke richtwaarde (resp. 100 mg/m³; 35 mg/m³; 10 mg/m³ en 7 mg/m³), zelfs niet bij uitoefening van lichte of matige inspanningen.

Merk hierbij op dat de waarden voor deze richtlijnen voor binnenlucht overeenstemmen met de waarde voor buitenluchtkwaliteit CO (WHO, 2000) voor de tijdspannes van 15 min, 1 uur en 8 uur. De afleiding voor de richtlijnen voor binnenlucht (WHO, 2010) is dan gebaseerd op de afleiding van de richtlijnen voor buitenluchtkwaliteit (WHO, 2000).

Daar waar er in 2000 geen luchtkwaliteitsrichtlijnen voor 24h-gemiddelde CO concentraties werden opgesteld (WHO, 2000), is er wel voor de binnenluchtrichtlijnen (WHO, 2010) expliciet voor gekozen om ook een 24-h gemiddelde waarde op te stellen (7 mg/m³) om voldoende bescherming te bieden tegen effecten ten gevolge van chronische blootstelling.

Steeds meer epidemiologische studies tonen aan dat lange termijn blootstelling aan lage concentraties gezondheidseffecten veroorzaakt. De meest recente studies (tot 2009) met uitgebreide epidemiologische gegevens en hoge resolutie geven aan dat de concentratie lager moet zijn dan 10,5 mg/m³ om geen effecten te veroorzaken; eerder in de range 4,6–5,8 mg/m³. De voorgestelde 7 mg/m³ is daarom niet volledig beschermend.

US EPA (2011)

De National Ambient Air Quality Standards (NAAQS) voor CO bedragen 9 ppm (= 10 mg/m³) voor een 8-uur tijdspanne en 35 ppm (= 40 mg/m³) voor een 1-uur tijdspanne. Deze waarden mogen niet meer dan één keer per jaar overschreden worden.

Deze waarden zijn opgesteld in 1971 en herbevestigd in 1994 en 2011.

Volgens herevaluatie uitgevoerd in 2011 bevestigt EPA dat de studies van Allred, Adams, Anderson en Kleinman (deze die ook de basis vormen voor afleidingen door WHO) nog steeds de meest valabele studies zijn als sleutelstudies om een NAAQS af te leiden.

De basisgegevens en de kwantitatieve afleiding zijn identiek aan deze beschreven in WHO (2010) en wordt daarom hier niet hernomen.

ATSDR (2012)

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor koolstofmonoxide

ATSDR heeft geen MRL voor CO afgeleid; volgens ATSDR is het waarschijnlijk dat een drempel voor CO gebaseerd op COHb (carboxyhemoglobine in bloed) gelijk is aan, of zeer dicht in de buurt ligt van, endogene niveaus van COHb in het bloed; en dus is het niet mogelijk om een MRL voor exogene COHb af te leiden.

Health Canada (2010)

Health Canada heeft een richtlijn voor kort termijn blootstelling (1h) aan CO, nl. 25 ppm CO (=28.6 mg/m³) en een richtlijn voor lange termijn blootstelling (24h), nl. 10 ppm CO. De lange termijn richtlijn is gebaseerd op de sleutelstudies van Allred et al. (1989a; 1989b; 1991) die een reductie in 'ST segment in change time' (= een teken van mycardiale ischaemia) beschrijven boven COHb 2,4 % blootstelling bij patiënten met een ziekte van de krans(slag)aders.

De COHb data uit de studies van Allred et al. (1989a; 1989b; 1991) werden omgerekend naar CO concentraties in lucht met behulp van het toxicokinetisch model van Gosselin et al. (2006). Dit toxicokinetisch model van Gosselin et al. (2006) is volgens Health Canada een verbetering ten opzichte van het Coburn et al. (1965) model, omdat het ten opzichte van Coburn et al. (1965) uitgebreid is met een opslagcompartiment dat rekening houdt met CO gebonden aan heemproteïnen in extravasculaire ruimten en alveoli-compartimenten, die de dynamiek tussen CO uitwisseling tussen bloed en alveoli beschrijven.

UBA (1997)

De afleiding van RW II en RW I waarden voor CO door het Duits Comité voor richtlijnen voor binnenluchtkwaliteit dateren van 1997 (Bundesgesundhbl 11/97) en bedragen voor korte termijn (30 min) 60 mg/m³ (RW II) en 6 mg/m³ (RW I) en voor een termijn van 8h bedragen deze 15 mg/m³ (RW II) en 1,5 mg/m³ (RW I).

De richtwaarden zijn gebaseerd op een LOAEL 2,5 -3 % COHb, en werden omgerekend tot een RW II van 15 mg/m³. Evenwel worden nauwelijks details gegeven over hoe deze omrekening gebeurd is. Er wordt enkel vermeld dat er zich bij 15 mg/m³ een evenwichtsconcentratie instelt die overeenkomt met de LOAEL.

Franse richtwaarden CO binnenmilieu

AFFSETT (vroegere benaming voor ANSES) neemt de richtwaarden voor buitenluchtkwaliteit van WHO (2000) over als richtwaarden voor CO in het binnenmilieu. Merk hierbij op dat het AFSSET rapport dateert van voor de publicatie van de WHO IAQG (2010). Bijgevolg heeft AFSSET richtwaarden voor de tijds�pannes van 15 min, 1h en 8h, maar niet voor 24h.

INDEX (2005)

In INDEX (2005) werden 2 niveaus berekend: enerzijds een 'wenselijk niveau' (gebaseerd op een maximum niveau van 1 % COHb) en een 'aanvaardbaar' niveau (gebaseerd op een maximum niveau van 2 % COHb). Deze COHb waardes werden omgerekend naar CO niveaus in de lucht op basis het CKF model (zie hoger), toegepast op volwassenen in een toestand van licht activiteit en een ademhalingsnelheid van 18L/min. Volgens INDEX (2005) is het CK model het op dat moment best beschikbare model, maar is er meer onderzoek nodig om de bruikbaarheid van het model voor lage CO concentraties na te gaan, en om de bruikbaarheid voor gevoelige subpopulaties na te gaan.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor koolstofmonoxide

RIVM (2007)

RIVM neemt de WHO (2000) richtlijnen voor CO in lucht over als richtlijnen voor CO in het binnenmilieu. Deze richtlijnen zijn gebaseerd op een maximum niveau van 2,5 % COHb.

Discussie

De richtwaarden voor CO in het binnenmilieu die zijn opgesteld door de verschillende agentschappen liggen vrij dicht bij elkaar (zie Tabel 7); zeker wat betreft de 8-h gemiddelde richtwaarde.

Enkel WHO (2010) en Health Canada (2007) hebben een richtwaarde voor 24-uur gemiddelde richtwaarden, nl. 7 mg/m³ (WHO) en 10 ppm (= 11,5 mg/m³) (Health Canada).

De sleutelstudies en NOAEL onderliggend aan de 24-h richtwaarden van WHO en Health Canada zijn identiek. De verschillen situeren zich in de conversie van de NOAEL -die uitgedrukt is als een concentratie COHb in bloed- naar een concentratie in lucht:

WHO (2010) hanteert de Coburn-Foster-Kane exponentiële vergelijking (Coburn et al., 1965) om te berekenen welke CO concentratie in lucht gedurende een bepaalde tijdspanne resulteert in een COHb niveau (2 %) in bloed. Health Canada (2007) daarentegen gebruikte het toxicokinetische model van Gosselin et al. (2006). Dit toxicokinetisch model van Gosselin et al. (2006) is volgens Health Canada een verbetering ten opzichte van het Coburn et al. (1965) model, omdat het ten opzichte van Coburn et al. (1965) uitgebreid is met een opslagcompartiment dat rekening houdt met CO gebonden aan heemproteïnen in extravasculaire ruimten en alveoli-compartimenten die de dynamiek tussen CO uitwisseling tussen bloed en alveoli beschrijven.

Er wordt opgemerkt dat het model van Gosselin et al. (2006) niet besproken werd door WHO (2010), en bijgevolg ook niet in overweging werd genomen om te gebruiken bij de afleiding van de binnenluchtrichtlijnen voor CO.

Health Canada rapporteert een vergelijking tussen resultaten bekomen aan de hand van Gosselin et al. (2006) en Coburn et al. (1965) (zie Tabel 25)

Tabel 25: vergelijking tussen de luchtconcentraties CO resulterend in een COHb niveau van 2 % aan de hand van modellen van Gosselin et al. (2006) en Coburn et al. (1965) (bron: Health Canada, 2007).

Table 6. Carbon monoxide concentrations in air elevating COHb levels to 2.0% in male adults, as estimated by Gosselin et al. (2006) and the CFK model (Coburn et al., 1965)

EXPOSURE DURATION	CARBON MONOXIDE CONCENTRATIONS (ppm)	
	GOSELIN ET AL. (2006)	COBURN ET AL. (1965)
1 hour	37.2	65.6
8 hours	11.4	13.3
24 hours	9.9	9.1

Daar waar het Gosselin et al. (2006) model resulteert in conservatievere waarden dan de Coburn vergelijking voor 1-uur en 8-uur tijdgemiddelde CO concentraties overeenkomstig met 2 % COHb, is dit niet het geval voor de 24-h gemiddelde blootstelling (de 24-h gemiddelde waarde uit het model van Coburn et al., 1986 ligt lager dan de 24-h gemiddelde waarde uit het model van Gosselin et al., 2006).

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor koolstofmonoxide

Ondanks dezelfde vertrekbasis (COHb 2 %) en beschouwde populatie (volwassenen, zowel gezonde vrijwilligers als mensen met een hartaandoening) is er een verschil in de gerapporteerde 24-uurs gemiddelde CO lucht concentraties overeenkomstig met 2 % COHb aan de hand van het Coburn et al. (1965) model volgens Health Canada (9,1 ppm) en WHO (7 mg/m³).

Er ontbreken in beide documenten echter beschrijving van details van de toepassing van de Coburn et al. (1965) vergelijking (zoals details in verband met gebruikte fysiologische parameters) om te achterhalen waar het verschil tussen Health Canada vandaan komt, en aldus is het ook niet mogelijk om te oordelen wat de meeste geschikte basis is als keuze voor binnenmilieuriichtlijnen voor CO in de Vlaamse context.

Om deze redenen werd er gekozen voor de WHO (2010) richtwaarde (24h – daggemiddelde waarde) van 7 mg/m³ omdat deze meer conservatief is dan de Health Canada waarde (10 ppm).. Deze waarde is een daggemiddelde waarde en mag dus op geen enkele dag in het jaar overschreden worden.

10.5.2. carcinogene effecten (diepte analyse)

niet van toepassing

10.5.3. Integratie: niet-carcinogene en carcinogene effecten

Geen kwantitatieve maat risico carcinogene effecten

Niet-carcinogene effecten domineren de risico-evaluaties → richtwaarde wordt afgeleid op basis van niet-carcinogene effecten

Besluit: voorstel richtwaarde CO binnenmilieu = 7 mg/m³ (24h) (basis: WHO, 2010). Deze waarde is een daggemiddelde waarde en mag dus op geen enkele dag in het jaar overschreden worden.

10.6. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDE – GEBRUIK ALS INTERVENTIEWAARDE

Algemene procedure: richtwaarde, vermenigvuldigd met de ratio LAOEL/NOAEL (zie algemene procedure afleiden interventiewaarde):

$$\text{interventiewaarde} = \text{richtwaarde} \times \frac{\text{LOAEL}}{\text{NOAEL}}$$

Richtwaarde = 7 mg/m³ (zie 3.5)

De beschrijvingen in WHO (2010), Health Canada (2007), EPA (2011) en ANSES (2007) vermelden niet expliciet welk COHb niveau best kan aanzien worden als een LOAEL waarde. Waarschijnlijk is de grens tussen een NOAEL en een LOAEL waarde vrij dun. Zo kiest bijvoorbeeld Health Canada de waarde van 2,0 % COHb als vertrekpunt omdat 'deze waarde beschermend is tegen nadelige effecten in de volledige populatie', terwijl eerder in het document gerapporteerd werd dat bij niveaus hoger dan 2,3 % COHb er een reductie is in de duur van inspanning na een 1-uur durende piek blootstelling aan CO in gezonde vrijwilligers, en er bij niveaus hoger dan 2,4 % COHb een reductie in ST segment time change.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor koolstofmonoxide

Kortom, op basis van deze informatie beschouwen we 2,3 % COHb als LOAEL waarde. In geen van de beschikbare bronnen werd het niveau van 2,3% COHb omgerekend naar CO concentraties in lucht. Uitgaand van een lineaire verhouding tussen COHb en CO in lucht in deze COHb zone, werd de interventiewaarde als volgt berekend:

$$\text{interventiewaarde} = \text{richtwaarde} \times \frac{\text{LOAEC}}{\text{NOAEC}} = 7 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \times \frac{2,3\%}{2,0\%} = 8,05 \text{ mg/m}^3$$

Interventiewaarde = 8 mg CO /m³ (24 uursgemiddelde waarde)

Merk hierbij op dat deze 24-h interventiewaarde een stuk lager ligt dan de Duitse RW II waarde voor 8-h gemiddelde blootstelling aan CO (RW II 8-h = 15 mg/m³).

Besluit: voorstel interventiewaarde binnenmilieu CO (24h) = 8 mg/m³ (basis: richtwaarde en toepassen LOAEL/NOAEL ratio). Deze waarde is een daggemiddelde waarde en mag dus op geen enkele dag in het jaar overschreden worden.

LITERATUURLIJST

- Allred, E. et al. 1989a. Acute effects of carbon monoxide exposure on individuals with coronary artery disease. Research Report No. 25, Cambridge, Massachusetts: Health Effects Institute.
- Allred, E. et al. 1989b. Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med* 321, 1426–32.
- Allred, E.N., et al. 1991. Effects of carbon monoxide on myocardial ischemia. *Environ Health Perspect* 91, 89–132.
- ANSES 2007. (previously named Affsett). Valeurs guides de qualité d'air intérieur. Le monoxyde de carbone. 73 pp.
- ATSDR. 2012. Toxicological profile for carbon monoxide. 437 pp.
- Bundessundhbl. 1997. Richtwerte für die Innenraumluft: Kohlenmonoxid. *Bundessundhbl.* 1997 425-428.
- Coburn, R.F., Forster, R.E. and Kane, P.B. 1965 Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. *J Clin Invest* 44, 1899–910.
- De Brouwere, K. & Cornelis, C. 2016. Protocol for the selection of health-based reference values (RV). VITO.
- Dusseldorp A. et al. 2007. Health-based guideline values for the indoor environment. RIVM report 609021044/2007
- EC-JRC. 2005. The INDEX project - Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU, pp. 338.
- EPA (2010). NAAQS; Quantitative Risk and Exposure Assessment for Carbon Monoxide – Amended. EPA-452/R-10-009 July 2010.
- EPA 2011. Federal Register. Vol 76, No 169. Part II 40 CFR Parts 50, 53 and 58. Review of National Ambient Air Quality Standards for Carbon Monoxide. Final Rule.
- Gosselin, N.H., Brunet, R.C. and Carrier, G. (2006) Modelling of the kinetics of carbon monoxide in humans. Report prepared for the Air Health Effects Division, Health Canada.
- Health Canada .2007. Residential Indoor Air Quality Guideline. Science Assessment Document. 42 pp.
- OEHHA (1999) <http://oehha.ca.gov/chemicals/carbon-monoxide>
- WHO .2000. Air Quality Guidelines for Europe *WHO Regional Publications, European Series*.
- WHO. 2010. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee *WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants*. World Health Organization. World Health Organization., Geneva.

11. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Metallisch kwik (Hg⁰)

Volgens format 'protocol selectie gezondheidkundige toetsingswaarden (De Brouwere & Cornelis, 2016):

11.1. BLOOTSTELLINGSSITUATIE

- » Vraagstelling: gezondheidkundige afleiding van richt – en interventiewaarde voor metallisch kwik (Hg⁰) in binnenlucht
- » Te gebruiken in generieke context; toe te passen op verschillende types binnenmilieus (woningen, scholen, openbare gebouwen,...); dus ook locaties waar gevoelige groepen kunnen aanwezig zijn

11.2. ALGEMENE INFORMATIE

Stof identificatie (naam, CAS nr)	Metallisch kwik (CAS nr 7439-97-6)
Datum van afleiding	November 2016
Auteur	Mirja Van Holderbeke (VITO)
Reviewer	Katleen De Brouwere (VITO)
Blootstellingsduur – en route	Inhalatie, chronische blootstelling
Context voor het gebruik van de richtwaarde	Generieke context; te gebruiken bij evaluatie van Hg ⁰ metingen in het binnenmilieu

11.3. GETRAPPT NIVEAU VAN SELECTIE

'in-depth evaluation' werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (binnenmilieubesluit)

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor metallisch kwik (HG⁰)

11.4. CLASSIFICATIE VAN CARCINOGENITEIT

Tabel 26: classificatie van carcinogeniteit voor metallisch kwik volgens IARC, US EPA, EU-GHS en NTP

Agentschap	Datum	Classificatie	Bron/hyperlink
IARC	1993	Groep 3 Not classifiable as to its carcinogenicity to humans	http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php (Volume 58)
US EPA	1995	Groep D: Not classifiable as to human carcinogenicity	https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=370
EU-GHS	ATP01 (2008)	Geharmoniseerde classificatie beschikbaar voor Hg Volgens deze classificatie: niet ingedeeld als carcinogene of mutagene stof	https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/15915
NTP	14 th RoC (2016)	Niet op de lijst	http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/listings/index.html#M

Conclusie: consistentie over de verschillende instanties dat metallisch kwik niet als carcinogene stof beschouwd wordt; dus toetsingswaarden afleiden zodanig dat enkel rekening gehouden wordt met:
- Niet-carcinogene effecten

11.5. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS RICHTWAARDEN

Onderzochte bronnen (primaire, secundaire en tertiaire bronnen uit protocol toetsingswaarden), bronnen waarvoor chronische toetsingswaarden gevonden werden staan vermeld in Tabel 2:

Primaire bronnen

WHO, Air Quality Guideline: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf

US EPA IRIS, Reference Concentration :
https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0370_summary.pdf

ATSDR, Minimal Risk Level: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf>

Besluit: metallisch kwik komt zowel aan bod bij WHO (2000), US EPA IRIS (1995) als ATSDR (1999).

Secundaire bronnen

US-EPA / Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Superfund:
<https://hhpprtv.ornl.gov/quickview/pprtv.php>

Cal EPA OEHHA (Reference Exposure Level en unit risks):
<http://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/appendixd1final.pdf>

ANSES Valeurs toxicologiques de référence: <https://www.anses.fr/fr/system/files/VTR2012SA0275Ra.pdf>

Health Canada, Air Quality Guideline : <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php>

Besluit: metallisch Hg komt aan bod bij OEHHA.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor metallisch kwik (Hg⁰)

Tertiaire bronnen

RIVM, Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau Lucht :

<http://www.rivm.nl/rvs/dsresource?type=pdf&objectid=rivmp:282886&type=org&disposition=inline>

Duitsland, Richtwerte I en II:

<https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/pdfs/Quecksilber.pdf>

Anses, Valeurs toxicologiques de référence d'Air Intérieur:

<https://www.anses.fr/fr/lexique/vgai-valeurs-guides-de-lair-int%C3%A9rieur>

Index Project : http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_exs_02.pdf

besluit: metallisch Hg komt aan bod bij UBA (1999) en RIVM (2015).

11.5.1. Niet carcinogene effecten (in depth evaluation)

Tabel 27: overzicht van chronische richtwaarden Hg⁰ (binnenmilieu en buitenlucht) uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen.

Instantie	Benaming	Waarde
WHO (2000)	Air Quality Guideline (AQG)	1 µg/m ³
EPA IRIS (1995)	Reference Concentration (RfC)	0,3 µg/m ³
ATSDR (1999)	Minimal Risk Level (MRL)	0,2 µg/m ³ (chronisch) 7 µg/m ³ (acuut)
OEHHA (2008)	Reference Exposure Level (REL)	0,03 µg/m ³ (chronisch) 0,6 µg/m ³ (acuut) 0,06 µg/m ³ (8 uur)
RIVM (2015)	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau lucht (MTR _{lucht})	0,05 µg/m ³
UBA (1999)	Richtwerte (RW) I en II	RW I = 0,035 µg/m ³ RW II = 0,35 µg/m ³

Verschillende instanties hebben toetsingswaarden afgeleid voor de chronische blootstelling aan metallisch kwik, zie Tabel 2. De toetsingswaarden liggen ver uiteen, gaande van 0,03 µg/m³ (OEHHA, 2008) tot 1 µg/m³ (WHO, 2000). De kritische effecten waarop deze toetsingswaarden gebaseerd zijn, zijn nefrotoxisch⁵⁸ en / of neurotoxisch. De LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) die de instanties gebruiken als POD (Point of Departure) verschillen slechts beperkt (15-35 µg/m³), de toegepaste onzekerheidsfactoren daarentegen variëren sterk (20-300).

WHO (2000)

WHO (2000) beschouwt Hg⁰ als niet mutageen of carcinogeen en stelt een AQG voor van 1 µg/m³ als jaarlijks gemiddelde voor chronische blootstelling. Deze toetsingswaarde beschermt ook tegen milde niereffecten veroorzaakt door blootstelling aan kationair anorganisch kwik. De onderzochte kritische effecten zijn tremoren⁵⁹, effecten op de nieren (renale tubulaire effecten), veranderingen in plasma-uitwisselingsenzymen en niet specifieke symptomen. Voor de afleiding heeft WHO zich gebaseerd op werknemersblootstellingsstudies, gepubliceerd door WHO (1991) en Cárdenas *et al.* (1993).

⁵⁸ Nefrotoxisch: schadelijke effecten op de nieren

⁵⁹ Een tremor is een voortdurende schudbeweging van één of meer lichaamsdelen en wordt veroorzaakt door een onwillekeurige contractie van spieren (<https://nl.wikipedia.org/wiki/Tremor>).

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor metallisch kwik (Hg⁰)

In deze laatste werden 50 blootgestelde en 50 niet-blootgestelde werknemers in een chlooralkali fabriek onderzocht. De werknemers moesten minimaal 1 jaar in dienst zijn, mochten geen nierziekten hebben of medicatie gebruiken die mogelijke effecten op de nieren veroorzaakt, en de concentraties in bloed en/of urine moesten lager zijn dan op voorhand vastgestelde waarden voor cadmium, lood en zink. De concentratie kwik in urine moest hoger zijn dan 5 µg/g creatinine voor de blootgestelde groep. De studies resulteerden in een LOAEL van 30 µg/m³ voor beven, 15 µg/m³ voor niereffecten en veranderingen in plasma-enzymen en 10-30 µg/m³ voor niet specifieke symptomen. De luchtconcentraties in de werkomgeving waarop de LOAEL gebaseerd is werden statisch⁶⁰ bepaald, volgens WHO moeten deze met een factor 3 vermenigvuldigd worden om de reële luchtconcentratie, ingeademd door de werknemers en zoals deze zou gemeten worden door persoonlijke samplers, weer te geven. Verder moet gecorrigeerd worden naar continue blootstelling (5 dagen op 7 werken, 10 m³ ademvolume op de werkvloer en 20 m³ ademvolume per dag), waardoor gedeeld moet worden door een factor 3. Beide factoren (maal en gedeeld door 3) heffen elkaar op en dus zijn de gemeten luchtconcentraties op de werkvloer bruikbaar als maat voor omgevingsluchtconcentraties. Voor het gebruik van de LOAEL werd 2 als onzekerheidsfactor gebruikt, omdat de effecten slechts sporadisch optreden bij de gemeten concentraties en WHO geen effecten verwacht bij concentraties die half zo hoog zijn als gemeten concentraties. Verder werd nog een onzekerheidsfactor 10 toegepast om gevoelige groepen te beschermen, de totale onzekerheidsfactor bedraagt bijgevolg 20, en de niet afgeronde toetsingswaarde 0,75-1,5 µg/m³ (afgerond 1 µg/m³).

US EPA IRIS (1995)

EPA IRIS (1995) heeft voor Hg⁰ een RfC afgeleid van 0,3 µg/m³. Voor de afleiding baseert IRIS zich op 6 studies bij arbeiders, waarvoor de bestudeerde kritische effecten volgend op chronische blootstelling de volgende zijn: tremoren (beven van handen), verminderd geheugen en licht subjectieve en objectieve aanwijzingen van autonome dysfunctie (storing van het autonome zenuwstelsel). Effecten die in andere studies aan bod kwamen waren acrodynie⁶¹, effecten op sensorische en motorische snelheden van zenuwgeleiding, neurologische dysfuncties, beperkte effecten op de nieren, neuropsychiatrische symptomen (zenuwachtigheid, slapeloosheid), kortademigheid, hoesten (bloed ophoesten) en een afname van de longfunctie. De sleutelstudies bestonden enerzijds uit studies waarin luchtmetingen aan de basis lagen voor de bepaling van de LOAEL (Fawer *et al.* (1983), Ngim *et al.* (1992) en Liang *et al.* (1993)), anderzijds uit studies waarin de blootstelling met behulp van conversiefactoren uit Roels *et al.* (1987) berekend werd op basis van kwik bloedgehalten (Piikivi and Tolonen (1989), Piikivi and Hanninen (1989) en Piikivi (1989)). De LOAEL's bekomen uit deze studies werden gecorrigeerd naar continue blootstelling rekening houdend met 5 dagen op 7 werken, 10 m³ ademvolume op de werkvloer en 20 m³ ademvolume per dag (tenzij anders vermeld). De 6 sleutelstudies worden hieronder besproken, mogelijke co-exposure komt niet aan bod in EPA IRIS (1995):

Fawer *et al.* (1983) heeft beven van de handen bepaald bij 26 mannelijke werknemers en een controlegroep van 25 personen. De metingen in de lucht gebeurden via persoonlijke monitoring, de gemiddelde leeftijd van de blootgestelde groep was 44 jaar en van de controlegroep 44,6 jaar. De blootgestelde werknemers werkten in een afdeling voor TL-buisproductie (7), alkalichloride productie (12) en in de acetaldehyde productie (7).

⁶⁰ Statistische metingen: metingen op vaste meetposten in de werkomgeving (in tegenstelling tot persoonlijke metingen die gebeuren door bemonstering vlak bij het lichaam van de werknemers)

⁶¹ pijnlijke rozerode handen en voeten, vervelling, vermagering, verhoogde bloeddruk en soms psychische veranderingen (<https://nl.wikipedia.org/wiki/Acrodynie>)

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor metallisch kwik (HG⁰)

De controlegroep werkte in hetzelfde bedrijf, maar was niet beroepsmatig blootgesteld. De gemiddeld gemeten luchtconcentratie voor de blootgestelde groep bedroeg 26 µg/m³. Voor de controlegroep werden geen blootstellingsmetingen uitgevoerd. De gemiddelde blootstellingsduur bedroeg 15,3 jaar. Het effect beven was significant hoger in de blootgestelde groep dan in de controlegroep en was niet leeftijdsgebonden. Op basis van deze studie werd een LOAEL van 26 µg/m³ bepaald, extrapolatie naar continue blootstelling geeft 9 µg/m³.

Ngim *et al.* (1992) onderzocht 98 tandartsen (38 vrouwelijke, 60 mannelijke; 24-49 jaar, gemiddeld 32 jaar) blootgesteld aan concentraties van 14 µg/m³ (0,7-42 µg/m³) kwik. De controlegroep werd niet blootgesteld, ook niet in het verleden (54 personen, 27 vrouwelijke en 27 mannelijke; 23-50 jaar, gemiddelde leeftijd 34 jaar). Luchtconcentraties werden bepaald via persoonlijke monitoring gedurende de werkuren (8-10 uren) en werden omgerekend naar 8 werkuren. Er werd geen informatie gegeven over het aantal stalen of de blootstellingsgeschiedenis. Bloedstalen werden genomen, en wanneer deze omgerekend werden naar blootstelling werd een gemiddelde concentratie van 23 µg/m³ berekend (deze werd niet gebruikt voor het bepalen van de LOAEL). De gemiddelde blootstellingsduur was 5,5 jaar. De blootstelling van de controlegroep werd niet bepaald. Controle en blootgestelde groep kwamen overeen qua leeftijd, visconsumptie en aantal amalgaam tandvullingen. De blootgestelde tandartsen presteerden significant slechter op een aantal neurologische testen zoals motorische snelheid, visuele testen (scannen, coördinatie, concentratie, geheugen,..). Deze testen zijn consistent met centrale en perifere neurotoxiciteit. De concentratie in de werkomgeving wordt beschouwd als een LOAEL. Rekening houdend met een 6- daagse werkweek resulteert dit in een continue blootstelling van 6 µg/m³.

Liang *et al.* (1993) onderzocht werknemers (19 vrouwen, 69 mannen, gemiddelde leeftijd 34,2 jaar) in een TL fabriek. De werknemers waren minimum 2 jaar blootgesteld aan kwik, blootstelling werd gemeten in de ruimtes waar de werknemers zich bevonden en de concentratie bedroeg 8-85 µg/m³. Er zijn geen details beschikbaar hoe het tijdsbestedingspatroon over de verschillende werkruimtes in rekening werd gebracht bij de berekening van de blootstelling. De gemiddelde blootstelling werd geraamd op 33 µg/m³ (5-190), en de gemiddelde blootstellingsperiode was 15,8 jaar. De urinaire excretie werd bepaald en deze bedroeg 25 µg/l. De controlegroep (gemiddelde leeftijd 35,1 jaar) bestond uit 24 vrouwen en 46 mannen, werkzaam in een borduur-fabriek. De controlegroep kwam overeen op vlak van leeftijd, opleiding, rook- en drinkgedrag. Er werden geen metingen uitgevoerd bij de controlegroep. De blootgestelde groep presteerde significant slechter op testen zoals vinger *tappen*⁶², hoofdrekenen, aandachtscontrole/switching en visuele reactietijd. Deze effecten bleven ook aanwezig na correctie voor de confounder leeftijd. Uit deze testen werd een LOAEL van 33 µg/m³ afgeleid, rekening houdend met extrapolatie naar continue blootstelling geeft dit 12 µg/m³.

Piikivi and Tolonen (1989) maakten gebruik van EEG's (elektro-encefalogram) om chronische blootstelling te bestuderen bij 41 chlooralkali werknemers en een controlegroep. De gemiddelde blootstellingsduur bedroeg 15,6 ± 8,9 jaar. Bij visuele inspectie van de EEG's werden voor werknemers met een bloedconcentratie van 12 µg/l en een urineconcentratie van 20 µg/l een toename van EEG abnormaliteiten gedetecteerd. Bij computeranalyse werd een significant tragere en zwakkere hersenactiviteit gedetecteerd bij de blootgestelde groep (voor 15 % van de werknemers). De auteurs rekenden de bloedconcentraties overeenkomend met de veranderende EEG's om naar een blootstellingsconcentratie van 25 µg/m³, gebruik makend van conversiefactoren in Roels *et al.* (1987).

Piikivi and Hanninen (1989) bestudeerden subjectieve symptomen en psychologische prestaties voor 60 werknemers in de chlooralkali industrie. De arbeiders werden gedurende 13,7 ± 5,5 jaar

⁶² op een toets of knop drukken (<http://www.mindware.nl/neuropsychologische-tests/motoriek/tapping-test/>)

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor metallisch kwik (HG⁰)

blootgesteld en vergeleken met een controlegroep. De blootgestelde werknemers hadden een bloedconcentratie van 10 µg/l en een urineconcentratie van 17 µg/l. Bij de blootgestelde groep werd een statistisch significante verhoging van geheugenproblemen en slaapstoornissen gevonden. Bovendien rapporteerden deze werknemers meer boosheid, vermoeidheid en verwarring. Er werd geen verstoring gevonden van geheugen of leervermogen. Met behulp van de conversiefactor zoals in Roels *et al.* (1987) werd een blootstellingsniveau van 25 µg/m³ bepaald.

Piikivi (1989) heeft subjectieve en objectieve symptomen van autonome dysfunctie onderzocht in 41 chlooralkali werknemers blootgesteld aan kwikdampen gedurende 15,6 ± 8,9 jaar. Hierbij werden polsslag en bloeddruk gemeten onder verschillende omstandigheden. De blootgestelde werknemers hadden een bloedconcentratie van 11,6 µg/l en een urineconcentratie van 19,3 µg/l. De blootgestelde groep vertoonde meer symptomen van autonome dysfunctie dan de controlegroep, maar het enige statistisch significant verschil was een verhoging van hartkloppingen bij de blootgestelde werknemers. De kwantitatieve tests toonden een lichte daling in polsslag, wat een indicatie is voor autonome reflex disfunctie. Met behulp van de conversiefactor zoals in Roels *et al.* (1987) werd een blootstellingsniveau van 30 µg/m³ bepaald.

Samengevat, de LOAELs uit de verschillende sleutelstudies lagen opmerkelijk dicht bij elkaar, desondanks dat er uiteenlopende types van arbeidsblootstelling bestudeerd werden (zowel blootstelling bij tandarts als blootstelling in industriële omgevingen). Dit geeft vertrouwen in de geldigheid van de LOAEL waarde.

De LOAEL afgeleid door EPA IRIS (1995) uit bovenstaande studies voor neurologische effecten volgend op blootstelling aan lage kwikgehalten is 25 µg/m³. Wanneer deze geëxtrapoleerd wordt naar continue blootstelling (LOAEL_{adj}) rekening houdend met ademvolume en dagen aanwezig op het werk (factor 2,8), bedraagt de LOAEL_{adj} 9 µg/m³. EPA IRIS (1995) gebruikt een onzekerheidsfactor van 10 voor ontbreken van een NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) en voor de bescherming van gevoelige groepen (samen), en een onzekerheidsfactor 3 voor het gebrek aan data over bijvoorbeeld reproductie waardoor de totale onzekerheidsfactor 30 is (of 84 wanneer rekening gehouden wordt met de extrapolatie naar continu). De hieruit berekende RfC is 0,3 µg/m³. EPA IRIS heeft een gemiddeld vertrouwen in de afleiding van de toetsingswaarde, onder andere door het gebruik van voldoende proefpersonen, het gebruik van controlegroepen, de blootstellingsduur, het significantieniveau van de gerapporteerde resultaten en het feit dat de blootstellingsniveaus voor een aantal studies geëxtrapoleerd werden uit bloedkwikgehalten.

ATSDR (1999)

ATSDR (1999) heeft een chronische MRL afgeleid van 0,2 µg/m³ (arbeidersblootstelling) en een acute MRL van 7 µg/m³ (dierproef). In het rapport van ATSDR worden verschillende effecten besproken, zoals overlijden (acuut), ademhaling (acuut), cardiovasculair, gastrontestinaal (acuut), hematologische effecten, motorische afwijkingen, lever, nieren, endocrien, dermaal, oculair, andere systemische effecten, immunologische effecten, lymforeticulaire⁶³ effecten, neurologische effecten, effecten op reproductiviteit en ontwikkeling. Het meest gevoelige effect bij chronische blootstelling is neurologisch, en ATSDR gebruikt de resultaten van Fawer *et al.* (1983) die het beven van handen bij werknemers onderzocht heeft voor de afleiding van de MRL.

⁶³ lymforeticulair systeem = groep organen die met de productie en filtering van de witte bloedcellen te maken heeft, namelijk: de milt, de lymfeklier, de keelamandelen, de neusamandel, het beenmerg en de zwezerik (<http://www.encyclo.nl/>)

Deze studie maakt tevens deel uit van de 6 sleutelstudies gekozen door EPA IRIS (zie ook hoger voor extra informatie met betrekking tot de studie). De auteurs hebben naast metingen in de lucht ook kwik in urine en bloed bepaald, respectievelijk 11,3 $\mu\text{mol Hg/mol}$ creatinine en 41,3 $\mu\text{mol Hg/mol}$ bloed. De hoogste piekfrequentie voor beven van de handen werd bepaald in blootgestelde personen, met een significante correlatie met blootstellingsduur en leeftijd. In rusttoestand was er geen verschil tussen de blootgestelde en niet blootgestelde groepen, wanneer de hand echter belast werd met een gewicht van 1250 g wel. Bij belasting was het effect gecorreleerd met zowel de duur van de blootstelling als het kwikgehalte in bloed, maar niet met de leeftijd. De LOAEL die hier uit resulteert is 26 $\mu\text{g/m}^3$, ATSDR heeft deze geëxtrapoleerd naar continu (5/7 dagen werken, 8/24 uren aanwezig) wat resulteert in een LOAEL_{adj} gelijk aan 6,2 $\mu\text{g/m}^3$. Een onzekerheidsfactor van 10 voor de variabiliteit in gevoeligheid tussen de menselijke populatie en een factor 3 voor het gebruik van de LOAEL werden hierop toegepast. De onzekerheidsfactor bedraagt bijgevolg 30 (of 126 wanneer rekening gehouden wordt met extrapolatie naar continu) en de MRL is 0,21 of afgerond 0,2 $\mu\text{g/m}^3$. ATSDR veronderstelt dat de MRL voldoende beschermend is voor neurologische effecten tijdens de ontwikkeling van een embryo en foetus en voor kinderen, dus de meest gevoelige groepen. Ngim *et al.* (1992), een studie die tevens als sleutelstudie fungeert in de afleiding van EPA-IRIS en die resulteert in een lagere LOAEL (23 $\mu\text{g/m}^3$) werd niet weerhouden als sleutelstudie omwille van onzekerheden met betrekking tot het studieprotocol, zoals tekortkomingen in rapportage en methodologie. Tijdens het testen van de deelnemers was de blootstelling gekend door de tester, er werden geen kwikgehalten gerapporteerd voor de controlegroep en methoden om te corrigeren voor confounders werden niet gerapporteerd. Het was tevens niet duidelijk of de resultaten voor de blootgestelde groep beïnvloed of scheef getrokken werden door individuele tandartsen met hoge blootstelling of gehalten aan kwik.

OEHHA (2008)

OEHHA (2008) baseert zich voor de afleiding van een chronische REL (0,03 $\mu\text{g/m}^3$) op dezelfde sleutelstudies als EPA IRIS (1995). OEHHA heeft ook een REL afgeleid voor acute (0,6 $\mu\text{g/m}^3$) en 8-uurs blootstelling (0,06 $\mu\text{g/m}^3$). OEHHA bespreekt een aantal effecten die kunnen volgen op de blootstelling aan kwik, zoals effecten op de ademhaling (acuut), overlijden (acuut), nieren, hersenen, neurogedrag in nakomelingen (acuut), centraal zenuwstelsel (chronisch), motorische afwijkingen, tremoren, onvaste gang, verlaagde prestaties, stemmingswisselingen slechte concentratie, geheugenproblemen (korte termijn), afwijkende spraak, troebel zien, verminderde prestatie in neurologische testen, verminderde zenuwgeleiding, paresthesie⁶⁴ (chronisch), nieren, en cardiovasculair. Het kritisch effect is neurotoxisch zoals beven, geheugen en slaapstoornissen; verminderde prestaties op neuro-testen (vinger tappen, visuele scan, visuomotorische coördinatie en visueel geheugen) en verminderde EEG activiteit. Verschillende studies wijzen in de richting van effecten op kinderen na chronische blootstelling aan Hg, zoals ernstige arteriële hypertensie, angst, algehele malaise en tachycardie⁶⁵. Deze symptomen zijn consistent met de hersenen en nieren als hoofddoelorganen voor metallisch Hg. Bovendien zijn er heel wat aanwijzingen dat kwikblootstelling *in utero* na de geboorte leidt tot ontwikkelings-neurotoxiciteit. De sleutelstudies werden gekozen omdat ze een gevoelig eindpunt (neurotoxiciteit) bestuderen, OEHHA (2008) heeft uit de sleutelstudies een LOAEL afgeleid van 25 $\mu\text{g/m}^3$ en geëxtrapoleerd naar continu (rekening houdend met het ademvolume en de werkdagen) geeft dit een LOAEL_{adj} van 9 $\mu\text{g/m}^3$ wat overeenkomt met de LOAEL_{adj} afgeleid door EPA IRIS (1995).

⁶⁴ een stoornis in de gevoelsensatie (<https://nl.wikipedia.org/wiki/Paresthesie>)

⁶⁵ een hartritme waarbij het hart klopt met een frequentie van meer dan 100 slagen per minuut (<https://nl.wikipedia.org/wiki/Tachycardie>)

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor metallisch kwik (HG⁰)

Omwille van de afwezigheid van een NOAEL werd een standaard onzekerheidsfactor (voor matige tot potentieel ernstige effecten) van 10 toegepast omdat in geen enkele studie een niveau vermeld wordt waarin geen effecten geobserveerd werden, verder werd een intraspecies onzekerheidsfactor van 30 (met $\sqrt{10}$ voor inter-individuele variabiliteit en 10 voor de grotere gevoeligheid van het neurologische systeem in ontwikkeling) toegepast wat de totale onzekerheidsfactor op 300 (of 840 rekening houdend met extrapolatie naar continu) brengt.

RIVM (2015)

RIVM (Janssen & Smit, 2015) heeft het MTR_{lucht} voor metallisch kwik van $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Baars *et al.*, 2001) herzien, wat resulteert in een MTR van $0,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Het MTR_{lucht} van $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ werd afgeleid op basis van een LOAEL van $26 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (kritisch effecten : verhoogde frequentie van tremoren en verminderde cognitieve vaardigheden) uit arbeidersblootstellingsstudies. De LOAEL werd omgerekend naar continue blootstelling (8 op 24 uren en 5 op 7 dagen werken) en vervolgens werden onzekerheidsfactoren van 3 toegepast voor het gebruik van een LOAEL en 10 voor bescherming van gevoelige groepen in de populatie (RIVM 2001). Deze afleiding is identiek aan die in ATSDR (1999) en WHO-CICAD (2003). RIVM vermeldt dat “uit de beschikbare epidemiologische literatuur blijkt dat ook de nieren een gevoelig doelorgaan zijn van chronische toxiciteit van metallisch kwik. Beschreven effecten zijn proteïnurie, veranderingen aan proximale tubuli en de glomerulus, glomerulosclerose, en verhoogde uitscheiding van urinair N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG). Deze effecten deden zich voor bij $25\text{-}60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ”.

RIVM heeft in de literatuur enkele relevante recente studies gevonden. In een studie in Zweden onderzochten Wastensson *et al.* (2008) 43 chlooralkaliwerkers voor tremor, ooghandcoördinatie en snelle draaibeweging met de onderarm. De blootstellingsduur bedroeg gemiddeld 15 jaar en de gemeten kwik concentratie in urine was $5,9 \mu\text{g}/\text{g}$ creatinine ($1,3\text{-}25 \mu\text{g}/\text{g}$) ten opzichte van $0,7 \mu\text{g}/\text{g}$ creatinine ($0,2\text{-}4,1 \mu\text{g}/\text{g}$) voor een controlepopulatie (omgerekend $4,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ kwik in de lucht). Deze onderzoekers vonden geen effect.

Lettmeier *et al.* (2010) rapporteren de resultaten van een bevolkingsonderzoek uitgevoerd in enkele dorpen in Tanzania en Zimbabwe met kleinschalige goudmijnbouw. De onderzoeksgroep bestond uit 306 volwassenen onderverdeeld in subgroepen volgens hoogte van het blootstellingsniveau en een controlegroep van 58 personen. De kwikconcentratie werd bij alle deelnemers gemeten in bloed, urine en haren, er werd rekening gehouden met leeftijd, geslacht, gezondheidstoestand, alcoholconsumptie, pesticidegebruik en benzinesnuiven. De belangrijkste significante correlaties tussen gemeten kwikconcentraties en het voorkomen van klachten waren tussen het kwikgehalte in urine en evenwichtsstoornis tijdens het lopen, concentratieproblemen en gevoelens van droefheid. De afgeleide drempel voor kwik in urine en evenwichtsstoornis tijdens het lopen was $4,7 \mu\text{g}/\text{g}$ creatinine en voor kwik in urine en gevoelens van droefheid $3,6 \mu\text{g}/\text{g}$ creatinine, deze waarden werden door Lettmeier *et al.* (2010) omgerekend naar luchtconcentraties van respectievelijk $3,9$ en $3,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ gebruik makend van de omrekeningsfactor in Roels *et al.* (1987). Volgens RIVM kan deze factor echter niet zomaar toegepast worden om blootstellingconcentratie van deze populatie te schatten omdat de blootstellingsduur onbekend was en de omrekeningsfactor van Roels *et al.* (1987) gebaseerd is op metingen in een chlooralkalibedrijf en daarom gekoppeld is aan de arbeidsduur van 40 uur per week. Deze resultaten wijzen er echter volgens RIVM (2015) op dat neurotoxiciteit al kan optreden bij duidelijk lagere niveaus dan gebruikt in de eerdere afleiding door RIVM en andere instanties. RIVM (2015) stelt bijgevolg dat - in de veronderstelling dat kwik in urine een goede maat is voor chronische blootstelling aan kwik – op basis van deze nieuwe bevindingen een hogere onzekerheidsfactor voor het gebruik van een LOAEL gerechtvaardigd is (factor 10 in plaats van de eerder gebruikte 3).

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor metallisch kwik (HG⁰)

Berekening op basis van een LOAEL van 25 µg/m³ zoals afgeleid in eerdere beoordelingen (onder andere RIVM (2001), WHO-CICAD (2003), ATSDR (1999)) (LOAEL_{adj} van 5,95 µg/m³ door omrekening naar continue blootstelling) en toepassen van een onzekerheidsfactor 10 voor het gebruik van een LOAEL en een onzekerheidsfactor van 10 voor bescherming van gevoelige groepen, leidt dit tot een MTR_{lucht} voor metallisch kwik van 0,05 µg/m³ (niet afgerond 0,06 µg/m³). Deze MTR_{lucht} heeft een vergelijkbare grootte als de waarde zoals eerder voorgesteld (maar niet opgenomen) vanuit de EU Kaderrichtlijn Lucht, 0,05 µg/m³. De EU-werkgroep die kwik beoordeelde concludeerde dat in arbeidersblootstellingsstudies geringe schadelijke effecten op het zenuwstelsel en nieren en waarschijnlijk ook de schildklier zijn waargenomen bij lange-termijn concentraties in lucht van 25-30 µg/m³. De werkgroep paste hierop een onzekerheidsfactor van 10 voor continue blootstelling, een onzekerheidsfactor van 5 voor het gebruik van een LOAEL en een onzekerheidsfactor van 10 voor interindividuele gevoeligheid, wat resulteerde in een voorgestelde grenswaarde van 0,05 µg/m³ (EU, 2002).

UBA (1999)

Umweltbundesamt (1999) heeft RW I (0,035 µg/m³) en RW II (0,35 µg/m³) waarden afgeleid voor kwik in binnenlucht. Het Umweltbundesamt heeft zich gebaseerd op arbeidersblootstellingsstudies met neurotoxische effecten en effecten op de nieren. De LOAEL bedroeg 35 µg/m³, voor de extrapolatie naar continue blootstelling heeft het Umweltbundesamt een factor 5 toegepast (LOAEL_{adj} = 7 µg/m³). De onzekerheidsfactoren voor intraspecies en gevoelige groepen (kinderen) bedroegen respectievelijk 10 en 2, waardoor de totale onzekerheidsfactor voor afleiding van RW II 20 (of 100 wanneer rekening gehouden wordt met de extrapolatie naar continu) bedraagt.

Discussie

Verschillende instanties hebben toetsingswaarden afgeleid voor metallisch kwik. Het kritisch effect waarop de afleiding gebaseerd is, is neurotoxisch of nefrotoxisch. Terwijl WHO (2000) en Umweltbundesamt (1999) zich baseren op neurotoxische effecten en effecten op de nieren, beschouwen EPA IRIS (1995), OEHHA (2008), ATSDR (1999) en RIVM (2015) enkel neurologische effecten als gevoeligste effect (tremor, verminderd geheugen, licht subjectieve en objectieve aanwijzingen van autonome dysfunctie). De sleutelstudies gebruikt in WHO (2000) (WHO, 1991; Cárdenas et al., 1993) worden niet besproken in de EPA IRIS (1995), OEHHA (2008) en RIVM (2015) rapporten, wel in ATSDR (1999), maar worden niet weerhouden als sleutelstudie (hier wordt geen verdere uitleg bij gegeven, behalve dat neurologische effecten de meest kritische effecten zijn). De 6 sleutelstudies in de EPA IRIS en OEHHA rapporten worden niet besproken in WHO (2000), wel in ATSDR (met uitzondering van Liang et al. (1993)), maar enkel Fawer et al. (1983) wordt weerhouden als sleutelstudie. Het verschil in LOAEL en LOAEL_{adj} (zie Tabel 28) voor de verschillende instanties is beperkt, met uitzondering van WHO (2000) waarin aangenomen wordt dat omwille van de statische bepaling van de luchtconcentraties in de werkomgeving, de luchtconcentratie met een factor 3 moeten vermenigvuldigd worden. Omwille van deze aanname, het minder recente karakter, en omdat WHO (2010) enkele belangrijke sleutelstudies die toen reeds gepubliceerd waren niet in beschouwing heeft genomen, en dus omwille van de keuze van sleutelstudie die afwijkend is van deze van andere instanties opteren we om de toetsingswaarde niet te baseren op WHO (2000).

Tabel 28: overzicht van het POD (LOAEL en LOAEL_{adj}) en de toegepaste onzekerheidsfactoren door de verschillende instanties voor het afleiden van een toetsingswaarde voor chronische blootstelling aan metallisch kwik via lucht.

Instantie	LOAEL (LOAEL _{adj}) (µg/m ³)	Onzekerheidsfactoren
EPA IRIS (1995)	25 (9)	Gebruik LOAEL: 10 Intraspecies/gevoelige groepen: √10

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor metallisch kwik (HG⁰)

		Gebrek aan data: 3 Totaal: 30
ATSDR (1999)	26 (6,2)	Gebruik LOAEL: 3 Intraspecies/gevoelige groepen: 10 Totaal: 30
Umweltbundesamt (1999)	35 (7)	RW II → RW I: 10 Intraspecies/gevoelige groepen: 10 en 2 Totaal: 200
WHO (2000)	(15-30)	Gebruik LOAEL: 2 Intraspecies/gevoelige groepen: 10 Totaal: 20
OEHHA (2008)	25 (9)	Gebruik LOAEL: 10 Intraspecies/gevoelige groepen: $\sqrt{10}$ en 10 Totaal: 300
RIVM (2015)	25 (6,0)	Gebruik LOAEL: 10 Intraspecies/gevoelige groepen: 10 Totaal: 100

Het grote verschil bij de verschillende instanties ligt bij de onzekerheidsfactoren die gebruikt worden om de toetsingswaarden af te leiden (Tabel 28). Dit laatste wordt bevestigd door Anses (2015) waarin vermeld wordt dat enerzijds de LOAEL voor metallisch kwik bij 4 verschillende instanties (EPA IRIS, ATSDR, OEHHA en RIVM (2001)) vergelijkbaar is, maar dat anderzijds het verschil in toetsingswaarden afgeleid door deze instanties veroorzaakt wordt door het toepassen van verschillende onzekerheidsfactoren. Anses heeft zelf geen toetsingswaarde afgeleid voor metallisch kwik. De LOAEL_{adj} voor continue blootstelling is 6-9 µg/m³ respectievelijk voor EPA IRIS, OEHHA, ATSDR, RIVM en Umweltbundesamt. De onzekerheidsfactoren verschillen tussen de instanties: EPA IRIS (1995), ATSDR (1999) en WHO (2000) gebruiken een onzekerheidsfactor 2 á 3 voor het ontbreken van een NOAEL, de meer recente studies RIVM (2015) en OEHHA (2008) een factor 10. OEHHA argumenteert het gebruik van een factor 10 met het feit dat in geen enkele studie een niveau vermeld wordt waarin geen effecten geobserveerd werden, RIVM verwijst naar Lettmeier *et al.* (2010) waaruit blijkt dat een hogere onzekerheidsfactor voor het gebruik van een LOAEL gerechtvaardigd is. Umweltbundesamt (1999) maakt gebruik van een factor 10 voor de omzetting van RWII naar RWI. Alle instanties maken gebruik van een onzekerheidsfactor voor intraspecies variatie of gevoelige groepen, 10 voor ATSDR, WHO en RIVM, 20 voor Umweltbundesamt en 30 voor OEHHA. EPA IRIS gebruikt hiervoor een factor 3, maar voegt bovendien een factor 3 toe voor het ontbreken van data. Omwille van het recente karakter van RIVM (2015) waarin studies gebruikt worden voor de afleiding die nog niet beschikbaar waren tijdens de rapportage van de andere instanties, en omwille van de goede overeenkomst van de LOAEL_{adj} tussen de verschillende instanties, omwille van de onderbouwing van de onzekerheidsfactoren voor intraspecies gevoeligheid opteren we om de afleiding van de toetsingswaarde te baseren op RIVM (2015) waarin het toepassen van een onzekerheidsfactor van 100 (10 voor gebruik LOAEL en 10 voor intraspecies variatie) leidt tot een MTR van 0,05 µg/m³. Deze waarde is analoog aan de waarde zoals eerder voorgesteld (maar niet opgenomen) vanuit de EU Kaderrichtlijn Lucht.

Besluit: het chronische Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau lucht (MTR_{lucht}) van 0,05 µg/m³ afgeleid door RIVM (2015) is het meest geschikt als een richtwaarde voor binnenmilieu in het kader van het Vlaams Binnenmilieubesluit.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor metallisch kwik (HG⁰)

11.5.2. carcinogene effecten (diepte analyse)

Niet van toepassing

11.5.3. Integratie: niet-carcinogene en carcinogene effecten

Besluit: voorstel richtwaarde metallisch kwik binnenmilieu = 0,05 µg/m³ (chronisch) (bron: RIVM, 2015)

11.6. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS INTERVENTIEWAARDEN

Procedure: richtwaarde, vermenigvuldigd met de ratio LAOEL/NOAEL (zie algemene procedure afleiden interventiewaarde):

Richtwaarde = 0,05 µg/m³ (zie 3.5)

Niet afgeronde richtwaarde = 0,0595 µg/m³

Ratio LAOEL/NOAEL : 10 (zie hoger)

$$\text{interventiewaarde} = \text{richtwaarde} \times \frac{\text{LAOEL}}{\text{NOAEL}} = 0,0595 \times 10 = 0,595 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

Afgeronde interventiewaarde = 0,60 µg/m³

Besluit: voorstel interventiewaarde metallisch kwik binnenmilieu =0,6 µg/m³ (bron: op basis van richtwaarde)

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Metallisch kwik (Hg0)

LITERATUURLIJST

- Anses (2015) Valeurs toxicologiques de référence (VTR) - Guide d'élaboration de VTR. Anses, pp. 95.
- ATSDR (1999) Toxicological profile for mercury. In SERVICES, U.S.D.O.H.A.H. (ed), pp. 676.
- Baars, A., Theelen, R., Janssen, P., Hesse, J., van Apeldoorn, M., Meijerink, M., Verdam, L. & Zeilmaker, M. (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. In RIVM (ed). RIVM.
- Cárdenas, A., Roels, H., Bernard, A.M., Barbon, R., Buchet, J.P., Lauwerys, R.R., Rosell, J., Hotter, G., Mutti, A., Franchini, I., Fels, L.M., Stolte, H., De Broe, M.E., Nuyts, G.D., Taylor, S.A. & Price, R.G. (1993) Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. I Application to workers exposed to mercury vapour. *British Journal of Industrial Medicine*, 50, 17-27.
- De Brouwere, K. & Cornelis, C. (2016) Protocol for the selection of health-based reference values (RV). VITO.
- EPA IRIS (1995) Mercury, elemental; CASRN 7439-97-6. Chemical Assessment Summary Integrated Risk Information System (IRIS).
- EU (2002) Ambient air pollution by mercury – Position paper. 17 October 2001 Prepared by the Working Group On Mercury. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg:.
- Fawer, R.F., DeRibaupierre, U., Guillemin, M.P., Berode, M. & 1983, L.M. (1983) Measurement of hand tremor induced by industrial exposure to metallic mercury. *Journal of Industrial Medicine*, 40, 204-208.
- Janssen, P. & Smit, H.A. (2015) Herevaluatie MTRLucht (TCL) voor metallisch kwik. In (VSP), R.-C.V.S.e.P. (ed).
- Lettmeier, B., Boese-O'Reilly, S. & Drasch, G. (2010) Proposal for a Revised Reference Concentration (RfC) for mercury vapour in adults. *Science of the Total Environment*, 408, 3530-3535.
- Liang, Y.-X., Sun, R.-K., Sun, Y., Chen, Z.-Q. & Li, L.-H. (1993) Psychological effects of low exposure to mercury vapor: Application of a computer-administered neurobehavioral evaluation system. *Environ. Res.*, 60, 320-327.
- Ngim, C.H., Foo, S.C., Boey, K.W. & Jeyaratnam, J. (1992) Chronic neurobehavioral effects of elemental mercury in dentists. *British Journal of Industrial Medicine*, 49, 782-790.
- OEHHA (2008) Technical Supporting Document for Noncancer RELs, Appendix D. Individual Acute, 8-Hour, and Chronic Reference Exposure Level Summaries (updated July 2014). In OEHHA (ed) TSD for Noncancer RELs.
- Piikivi, L. (1989) Cardiovascular reflexes and low long-term exposure to mercury vapor. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*, 61, 391-395.
- Piikivi, L. & Hanninen, H. (1989) Subjective symptoms and psychological performance of chlorine-alkali workers. *Scand. J. Work Environ. Health.*, 16, 69-74.
- Piikivi, L. & Tolonen, U. (1989) EEG findings in chlor-alkali workers subjected to low long term exposure to mercury vapor. *British Journal of Industrial Medicine*, 46, 370-375.
- Roels, H., Abdeladim, S., E., C. & Lauwreys, R. (1987) Relationships between the concentrations of mercury in air and in blood or urine in workers exposed to mercury vapour. *Ann. Occup. Hyg*, 31, 135-145.
- Umweltbundesamt (1999) Richtwerte für die Innenraumluft – Quecksilber. *Bundesgesundheitsbl*, 2.
- Wastensson, G., Lamoureux, D., Sällsten, G., Beuter, A. & Barregård, L. (2008) Quantitative assessment of neuromotor function in workers with current low exposure to mercury vapor. *NeuroToxicology*, 29, 596-604.
- WHO-CICAD (2003) Concise International Chemical Assessment Document 50: elementam Mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects. World Health Organization, Geneva, pp. 61.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Metallisch kwik (Hg⁰)

WHO (1991) Inorganic mercury (Environmental Health Criteria, No. 118), Geneva.

WHO (2000) Air Quality Guidelines for Europe WHO Regional Publications, European Series.

12. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor naftaleen

Volgens format 'protocol selectie gezondheidkundige toetsingswaarden (De Brouwere & Cornelis, 2016):

12.1. BLOOTSTELLINGSSITUATIE

- » Vraagstelling: gezondheidkundige afleiding van richt- en interventiewaarde voor naftaleen in binnenlucht
- » Te gebruiken in generieke context; toe te passen op verschillende types binnenmilieus (woningen, scholen, openbare gebouwen,...); dus ook locaties waar gevoelige groepen kunnen aanwezig zijn

12.2. ALGEMENE INFORMATIE

Stof identificatie (naam, CAS nr)	Naftaleen (CAS nr 91-20-3)
Datum van afleiding	November 2016
Auteur	Lieve Geerts (VITO)
Reviewer	Katleen De Brouwere (VITO)
Blootstellingsduur- en route	Inhalatie, chronische blootstelling
Context voor het gebruik van de richtwaarde	Generieke context; te gebruiken bij evaluatie van naftaleenmetingen in het binnenmilieu

12.3. GETRAPPT NIVEAU VAN SELECTIE

'in-depth evaluation' werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (binnenmilieubesluit)

12.4. CLASSIFICATIE VAN CARCINOGENITEIT

Naftaleen wordt door de EU-CLP en NTP (14th Edition RoC lijst⁶⁶) als vermoedelijk carcinogeen beschouwd. IARC en US-EPA (IRIS) delen naftaleen in als mogelijk carcinogeen (Tabel 29).

⁶⁶ November 2016

Tabel 29: classificatie van carcinogeniteit voor naftaleen volgens IARC, US EPA, EU-CLP en NTP

Agentschap	Datum	Classificatie	Bron/hyperlink
IARC	2002	Group 2B (Possibly carcinogenic to humans)	http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php (Vol 82)
US EPA	2012	Group C (possible human carcinogen)	https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0436_summary.pdf
EU-CLP	2008 (CLP00/ATP06)	Carc. Cat. 2 Suspected human carcinogen	https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/50864
NTP	14 th RoC (2016)	Reasonably anticipated to be a human carcinogen	http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/naphthalene.pdf

Geraadpleegde bronnen:

- IARC classification: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php
- US EPA classification: <https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/search/index.cfm?keyword=naphtalene>
- EU-CLP classification: <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/50864>
- NTP (National Toxicology Program): report on carcinogens: <http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index-1.html>

Naftaleen wordt door EU (CLP) en NTP (14th Edition RoC lijst⁶⁷) verdacht van het veroorzaken van kanker; IARC en US-EPA delen naftaleen in als mogelijk carcinogeen.

Conclusie: De vier instanties zijn bezorgd over mogelijke carcinogene effecten van naftaleen; de verschillende indelingen vertonen een verschil in nuance.

Bijgevolg dient bij het afleiden van richt- en interventiewaarden zowel met niet-carcinogene als met carcinogene effecten rekening gehouden te worden.

12.5. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS RICHTWAARDEN

Onderzochte bronnen (primaire, secundaire en tertiaire bronnen uit protocol toetsingswaarden):

Primaire bronnen

WHO, Guidelines for Indoor Air Quality: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2010/who-guidelines-for-indoor-air-quality-selected-pollutants>

WHO, Guidelines for Ambient Air Quality:

http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf

US EPA IRIS: <https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/search/index.cfm?keyword=91-20-3>

ATSDR Minimal Risk Level (MRL) : http://www.atsdr.cdc.gov/mrls/pdfs/atsdr_mrls.pdf

Resultaat: naftaleen komt aan bod in de aanbevelingen voor binnenlucht van WHO (2010). US-EPA (1998) en ATSDR (2005) hanteren dezelfde waarde voor hun respectievelijke RfC en MRL. Een eenheidsrisico voor kanker wordt niet afgeleid wegens het ontbreken van de nodige gegevens.

Bovendien zouden er overtuigende aanwijzingen dat naftaleen geen genotoxisch carcinogeen is, maar dat de carcinogene werking niet-genotoxisch is en dus met een drempelwaarde.

Secundaire bronnen

Cal EPA OEHHA Reference Exposure Level (REL) en unit risks: <http://oehha.ca.gov/chemicals/naphthalene>

ANSES Valeur Toxicologique de Référence (VTR):

<https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0345Ra.pdf>

Health Canada : <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php>

Resultaat: Cal EPA OEHHA heeft een chronische REL afgeleid voor niet-carcinogene effecten en een eenheidsrisico voor carcinogene effecten van naftaleen. ANSES leidt een VTR af voor niet-carcinogene effecten, en een eenheidsrisico.

Tertiaire bronnen

Bijkomend werd als tertiaire bron ook de onderbouwing van de Franse binnenmilieunormen (IAQG) onderzocht: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANSES-Ft-VGApubliceesEN.pdf>

Voor naftaleen heeft ANSES een chronische limiet afgeleid.

In Duitsland staat naftaleen niet op de lijst van stoffen waarvoor Duitse Richtwaarden voor het binnenmilieu beschikbaar zijn.

<http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/german-committee-on-indoor-guide-values>

In het INDEX project (2005) komt naftaleen voor in de stoffenlijst met hoge prioriteit:

http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_exs_02.pdf;

RIVM database: volgende bronnen vermelden naftaleen:

- Uit de RIVM bronnen die vermeld worden in het protocol toetsingswaarden:

<http://www.rivm.nl/rvs/Normen>;

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>: (Baars *et al.*, 2001): neen

- In het RIVM document 'binnenmilieuriichtlijnen'

http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2008/februari/Health_based_guide_line_values_for_the_indoor_environment

12.5.1. Niet carcinogene effecten (in depth evaluation)

In Tabel 30 wordt een overzicht gegeven van de toetsingswaarden voor naftaleen in binnen- en buitenmilieu, gebaseerd op niet-carcinogene effecten (Tabel 30).

Tabel 30: overzicht van niet-carcinogene toetsingswaarden voor intermediaire en chronische blootstelling aan naftaleen (uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen)

Instantie	Benaming	Waarde
WHO (2010)	Richtlijn binnenlucht	10 µg/m ³ ⁶⁸
EU-LCI (2015)	Lowest Concentration of Interest	10 µg/m ³
ATSDR (2005)	MRL, chronisch	3 µg/m ³ (0,7 ppb) ⁶⁸
IRIS (1998)	RfC, chronisch	3 µg/m ³
Cal-EPA (OEHHA, 2008)	REL, chronisch	9 µg/m ³ (2 ppb) ⁶⁹
ANSES (2013)	VTR chronisch, inhalatie	37 µg/m ³
INDEX project (2005)	Chronisch, grote publiek	10 µg/m ³
ANSES (2009)	IAQG, chronisch (> 1 jaar)	10 µg/m ³
Nederland (RIVM)	Lucht indicatief: Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau (MTR)	8,98 µg/m ³
Nederland (RIVM)	TCA (tolerable concentration in air)	25 µg/m ³

WHO, 2010

De voornaamste bezorgdheid qua gezondheidseffecten bij blootstelling aan naftaleen zijn effecten op het ademhalingsstelsel, inclusief tumoren in het bovenste ademhalingskanaal die werden geobserveerd in dierstudies, en hemolytische anemie bij mensen. Beschadiging van het olfactorische epitheel van de neus, en bij hogere concentraties ook van het respiratorische epitheel van ratten lijkt het kritische niet-tumorvormend effect te zijn. Bij concentraties die 100 keer hoger liggen dan de laagste concentratie die beschadiging veroorzaakt, komen inflammatie en tumoren voor op diezelfde locaties.

Verhoogde celproliferatie als gevolg van cytotoxiciteit (celschade) wordt beschouwd als een sleutelement in de ontwikkeling van tumoren in de ademhalingswegen. De vermoedelijke betrokkenheid van cytotoxische metaboliëten in de carcinogene respons, en dus het blijkbaar niet-genotoxische mechanisme bij naftaleen, pleit voor het bestaan van een drempel. WHO leidt dan ook een richtwaarde af op basis van een LOAEL/NOAEL gecombineerd met veiligheidsfactoren om het carcinogene risico voor het ademhalingsstelsels bij blootstelling aan naftaleen minimaal te houden.

In een studie waarin ratten gedurende 6u/d en 5d/w gedurende 104 weken werden blootgesteld via inhalatie, werden ernstige ontstekingen vastgesteld in bijna alle ratten die werden blootgesteld aan de laagste (relatief hoge) concentratie van 53 mg/m³ (NTP, 2000). Omdat geschikte data over minder ernstige effecten ontbreken, neemt WHO deze waarde (53 mg/m³) als LOAEL en vertrekpunt voor het afleiden van een richtwaarde voor binnenmilieu. Volgende factoren worden toegepast:

- Conversie naar chronische blootstelling (6/24 en 5/7)
- LOAEL → NOAEL: factor 10
- Interspeciesvariatie: factor 10
- Intraspeciesvariatie: factor 10

De totale extrapolatie- en onzekerheidsfactor is 5600. De toepassing van deze factor op de LOAEL geeft een richtwaarde van 10 µg/m³ (niet afgerond: 9,3 µg/m³). WHO stelt dat deze waarde moet gezien worden als een jaargemiddelde.

⁶⁸ 1 ppm = 5,331 mg/m³ en 1 mg/m³ = 0,188 ppm (bij 760 mmHg en 20 °C) (ATSDR)

⁶⁹ 5,26 µg/m³ per ppb bij 25°C (Cal EPA)

US-EPA (1998)

US-EPA (IRIS) heeft een chronische RfC (reference concentration) afgeleid op basis van effecten op de neus: hyperplasie en metaplasie in respectievelijk het respiratorische en olfactorische epitheel. De kwantitatieve data zijn afkomstig uit een chronische inhalatiestudie (104 weken) met muizen (NTP, 1992). De muizen werden blootgesteld aan 0, 52, en 157 mg/m³ (0, 10, en 30 ppm)⁶⁸. Ontsteking van de neus, metaplasie van het olfactorisch epitheel en hyperplasie van het ademhalingsepitheel kwam voor in het neusepitheel van bijna alle muizen. Deze effecten waren iets ernstiger in de groep met de hoogste concentratie.

Bij vrouwelijke muizen in de groep met de hoogste dosis, werd een verhoogd aantal alveolaire/bronchiale adenomen en carcinomen vastgesteld. Dit verhoogd voorkomen werd, in tegenstelling tot de lichte verhoging bij mannelijke muizen, beschouwd als stof-gerelateerd.

Omdat naftaleen een lage wateroplosbaarheid en een lage reactiviteit heeft, worden aan naftaleen gerelateerde effecten op het neusepitheel beschouwd als het effect van absorptie van en metabolisatie tot reactieve geoxygeneerde metabolieten, eerder dan als gevolg van direct contact. Deze hypothese wordt gestaafd door studies van metabolieten van naftaleen. De effecten op de neus na inhalatie worden beschouwd als extra-respiratorische effecten van een gas van categorie 3 volgens de "U.S. EPA guidance for deriving RfCs and Application of Inhalation Dosimetry (U.S. EPA, 1994)". Gassen van categorie 3 zijn relatief onoplosbaar en ruimtelijk beperkt reactief in het bovenste deel van het ademhalingsstelsel. 100% van de depositie van de stof is beschikbaar voor opname, en een aanpassing van de concentratie voor metabolisme rat → mens is volgens de richtlijnen (US-EPA, 1994) dan ook niet nodig.

US-EPA (IRIS) beschouwt 52 mg/m³ als LOAEL en past daarop de volgende factoren toe:

- Extra-respiratorische effecten: factor 1 (incl. absorptie doorheen het neusepitheel: verdelingscoëfficiënt bloed/lucht: muis → mens: factor 1, standaardwaarde wegens geen gegevens voor naftaleen)
- Conversie naar chronische blootstelling (6/24 en 5/7)
- LOAEL → NOAEL: factor 10
- Interspeciesvariatie: factor 10
- Intraspeciesvariatie: factor 10
- Tekorten in de databank (o.a. geen chronische inhalatiestudie met een andere diersoort; en geen 2-generatie reproductiestudie): factor 3

De totale extrapolatie- en onzekerheidsfactor is 16800. De toepassing van deze factor op de LOAEL geeft een RfC van 3 µg/m³.

Uit ervaring bij de mens blijkt dat acute blootstelling (vb. mottenballen met naftaleen) kan leiden tot de ontwikkeling van bloedarmoede en cataract. Er is echter geen informatie over een dosisresponsrelatie beschikbaar voor deze effecten.

ATSDR (2005)

ATSDR heeft een chronische MRL bepaald van of 0,0007 ppm voor blootstelling aan naftaleen via inhalatie.

De MRL is afgeleid uit twee chronische inhalatiestudies die de toxiciteit en carcinogeniteit onderzochten bij muizen (NTP 1992) en ratten (NTP 2000, Abdo 2001). In de eerste studie werden muizen blootgesteld aan 0, 10, of 30 ppm, 6 u/d, 5 d/week gedurende 104 weken. In de tweede studie werden ratten blootgesteld aan 0, 10, 30, of 60 ppm, 6 u/d, 5 d/week gedurende 105 weken. De laagste dosis in beide studies (10 ppm) was een LOAEL voor beide diersoorten en beide seksen, voor niet-tumorigene letsels in het olfactorisch epitheel van de neus en het respiratorisch epitheel.

Op deze LOAEL past ATSDR berekeningen toe voor een gas van categorie 1 volgens de "Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry (US-EPA, 1994)", en komt zo tot een humaan equivalent van 0,2 ppm (gebaseerd op de gegevens voor de rat) en 0,3 (gebaseerd op de gegevens voor de muis). ATSDR kiest hiervan de laagste waarde (0,2 ppm) om de MRL af te leiden met de volgende factoren:

- Schaling voor metabolisme rat → mens: factor 10
- Conversie naar chronische blootstelling (6/24 en 5/7)
- LOAEL → NOAEL: factor 10
- Interspeciesvariatie: factor 3
- Intraspeciesvariatie: factor 10

MRL = 3 µg/m³ (0,0007 ppm)⁶⁸

Het is niet duidelijk waarom ATSDR kiest voor categorie 1, aangezien deze categorie gassen bevat die zeer goed wateroplosbaar zijn en snel en onomkeerbaar reageren met oppervlaktevloeistoffen en weefsels van het bovenste deel van het ademhalingsstelsel. De oplosbaarheid van naftaleen is echter zeer laag (31,7 mg/l). EPA-IRIS (1998) plaatst naftaleen in categorie 3 (onoplosbaar en ruimtelijk beperkte reactie met het ademhalingsstelsel).

Cal EPA (OEHHA, 2008)

Cal EPA leidt een chronische REL af van 9 µg/m³ of 2 ppb⁶⁸ (OEHHA, 2008). Cal EPA beschouwt respiratorische effecten die werden geobserveerd in een muizenstudie als kritische effect (NTP, 1992). Blootstellingsconcentraties in beide dierstudies waren 0, 10, of 30 ppm naftaleendamp. De LOAEL is 10 ppm (96% incidentie voor mannetjes en 100% incidentie voor vrouwtjes). Een NOAEL kon niet worden bepaald. Hemolytische effecten die bij mensen zijn geobserveerd, werden niet gezien in de dierstudies. Het is dus mogelijk dat mensen gevoeliger zouden zijn dan ratten en muizen. Een nadeel van de uitgevoerde dierstudies is dat er geen concentratie was tussen 0 en 10 ppm.

Cal EPA past de volgende factoren toe om de REL af te leiden:

- Conversie naar chronische blootstelling (6/24 en 5/7)
- LOAEL → NOAEL: factor 10
- Interspeciesvariatie: factor 10
- Intraspeciesvariatie: factor 10

De totale extrapolatie- en onzekerheidsfactor is 5600.

ANSES (2013)

ANSES (2013) leidt een chronische toetsingswaarde (VTR) af van $37 \mu\text{g}/\text{m}^3$, gebaseerd op letsels aan het respiratorische en olfactorische epitheel als kritisch effect bij ratten (NTP, 2000). De LOAEC is $52 \text{ mg}/\text{m}^3$.

ANSES past de volgende factoren toe om de VTR af te leiden:

- Extra-respiratorische effecten: factor 1 (dezelfde redenering als EPA-IRIS 1998)
- Conversie naar chronische blootstelling (6/24 en 5/7)
- LOAEL \rightarrow NOAEL: factor 10
- Interspeciesvariatie: factor 2,5
- Intraspeciesvariatie: factor 10

De totale extrapolatie- en onzekerheidsfactor is 1400.

INDEX project (2005)

Naftaleen behoort tot de chemicaliën van groep 1: dit zijn de stoffen met hoge prioriteit. Een chronische blootstellingslimiet van $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor het grote publiek werd voorgesteld. Deze waarde is gebaseerd op de resultaten van de muizenstudie van NTP (1992) en het feit dat de nasale effecten die werden geobserveerd in die studie consistent zijn met gezondheidseffecten die bij blootgestelde arbeiders zijn vastgesteld.

Beschikbare blootstellingsdata geven aan dat, gemiddeld genomen, de Europese populatie is blootgesteld aan een concentratie die 10x lager is dan de chronische blootstellingslimiet van $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Discussie

WHO (2010) heeft een limiet voor binnenhuislucht afgeleid van $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. ANSES en EU-LCI hanteren dezelfde waarde. De limietwaarden in Nederland (MTR) en Californië liggen in de buurt ($9 \mu\text{g}/\text{m}^3$). In het IRIS (1998) rapport heeft US-EPA een RfC van $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ afgeleid uit een muizenstudie. EPA (IRIS) gebruikt een extra onzekerheidsfactor 3 voor leemtes in de databank. ATSDR baseert zich voor zijn MRL van $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ op zowel de muizen- als de ratstudie van NTP, en gebruikt een schalingsfactor van 10 voor metabolisme rat \rightarrow mens en een lage factor (3) voor interspeciesvariatie.

Besluit

Wegens de grondige onderbouwing van de afleiding, is de voorgestelde toetsingswaarde voor niet-carcinogene effecten: $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (EPA-IRIS, 1998).

12.5.2. Carcinogene effecten (in depth evaluation)

In Tabel 31 wordt een overzicht gegeven van de toetsingswaarden voor naftaleen in binnen- en buitenmilieu, gebaseerd op carcinogene effecten (Tabel 31).

Tabel 31: overzicht van carcinogene toetsingswaarden voor chronische blootstelling aan naftaleen (uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen)

Instantie	Benaming	Waarde
ANSES, (2013)	VTR carcinogeen, inhalatie	$(5,6 \times 10^{-6}) (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$
CAL-EPA (OEHHA, 2011)	Eenheidsrisico inhalatie	$(3,4 \times 10^{-5}) (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$

Een aantal instanties (WHO, US-EPA, INDEX project) is van oordeel dat het carcinogene karakter van naftaleen gebaseerd is op een niet-genotoxisch mechanisme; bijgevolg voeren die instanties de risico-evaluatie uit via het bepalen van een drempelwaarde voor het optreden van kanker en niet via het afleiden van een eenheidsrisico.

Twee overheden (Cal EPA en ANSES) leiden een eenheidsrisico af.

Cal EPA (2009)

De evaluatie van het inhalatoire kankerrisico door Cal EPA is gebaseerd op de muizenstudie en rattenstudie van NTP, van respectievelijk 1992 en 2000. Omdat ratten gevoeliger bleken te zijn dan muizen, heeft Cal EPA zich beperkt tot de concentraties die effecten veroorzaken bij ratten. De effecten zijn adenomen en neuroblastomen in respectievelijk het respiratorische en olfactorische neusepitheel. Het afgeleide eenheidsrisico is $3,4 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$.

ANSES 2013

ANSES leidt een eenheidsrisico af van $5,6 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$. Op basis van deze waarde berekent ANSES een extra levenslang kankerrisico voor $1/10^5$ en $1/10^6$ personen van respectievelijk $1,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en $0,18 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Het kritische effect is het voorkomen van neuroblastomen in het neusepitheel van vrouwelijke ratten (NTP, 2000).

Discussie:

De gepubliceerde eenheidsrisico's zijn afkomstig van secundaire bronnen (Cal EPA en ANSES). De afleiding van ANSES is recenter en beter gedocumenteerd.

Besluit:

Dus: $\text{richtwaarde} = 10^{-6} \div \text{eenheidsrisico}$

$$\text{richtwaarde} = 10^{-6} \div 5,6 \times 10^{-6} \text{ per } \frac{\mu\text{g}}{\text{m}^3} = 0,18 \frac{\mu\text{g}}{\text{m}^3}$$

➔ Afgerond: richtwaarde = $0,18 \mu\text{g}/\text{m}^3$

De concentratie bij een extra levenslang kankerrisico van $1/10^6$, berekend op basis van het eenheidskankerrisico van ANSES (2013) is $0,18 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Voorstel eenheidsrisico inhalatie: $5,6 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$

12.5.3. Integratie: niet-carcinogene en carcinogene effecten

WHO (2010) en US-EPA (1998) leiden geen eenheidsrisico af voor kanker omdat de beschikbare testresultaten wijzen op een niet-genotoxisch karakter van naftaleen, en zij bijgevolg een toetsingswaarde met drempel afleiden. Omdat door deze primaire bronnen naftaleen beschouwd wordt als een niet-genotoxisch carcinogeen, wordt voor de afleiding van de richt- en interventiewaarde de voorkeur gegeven aan een toetsingswaarde met drempelwaarde, ook al is de afleiding van ANSES (secundaire bron) recenter.

Besluit: voorstel richtwaarde naftaleen binnenmilieu (niet-carcinogene effecten) = $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (basis: RfC US-EPA, 1998)

Noot: deze richtwaarde ligt 3x lager dan de advieswaarde voor binnenhuislucht ($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) van WHO (2010) en ANSES (2013), de EU-LCI, de toetsingswaarde volgens het INDEX-project (2005), het Nederlandse Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau ($8,98 \mu\text{g}/\text{m}^3$) en de Californische REL ($9 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

12.6. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS INTERVENTIEWAARDEN

Procedure: richtwaarde, vermenigvuldigd met de ratio LOAEL/NOAEL (zie algemene procedure afleiden interventiewaarde):

Richtwaarde = $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (zie 3.5) (niet afgerond: $3,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$)

Ratio LOAEL/NOAEL = 10: bij de sleutelstudie van US-EPA (1998) werd geen NOAEL vermeld. Er werd een onzekerheidsfactor van 10 toegepast voor het omrekenen van de LOAEL naar de NOAEL. Hier kan dus deze factor in omgekeerde richting toegepast worden:

Niet afgeronde richtwaarde = $31 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Besluit: voorstel interventiewaarde naftaleen binnenmilieu = $31 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (chronisch) (basis: niet afgeronde RfC US-EPA (1998) en LOAEL/NOAEL = 10)

LITERATUURLIJST

- ANSES (2009) Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur: le naphthalène.
- ANSES (2013) Valeur toxicologique de référence par inhalation pour le naphthalène.
- ATSDR (2005) Toxicological Profile for Naphtalene, 1-Methylnaphtalene and 2-Methylnaphtalene, pp. 347.
- Baars, A., Theelen, R., Janssen, P., Hesse, J., van Apeldoorn, M., Meijerink, M., Verdam, L. & Zeilmaker, M. (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. In RIVM (ed). RIVM.
- De Brouwere, K. & Cornelis, C. (2016) Protocol for the selection of health-based reference values (RV). VITO.
- EU-LCI (2015) EU-LCI Master list.
- IRIS, E. (1998) Chemical Assesemnt Summary Naphtalene Integrated risk Information System. U.S. Environmental Protection Agency, pp. 31.
- NTP (1992) Toxicology and carcinogenesis studies of naphtalene in B6C3F1 mice (inhalation studies) National Toxicology Program. Technical Report Series No 410.
- NTP (2000) Toxicology and carcinogenesis studies of naphtalene (CAS No 91-20-3) in F 344/N rats (inhalation studies). National Toxicology Program, Technical support series 500. Research Triangle Park, NC.
- OEHHA (2008) Technical Supporting Document for Noncancer RELs, Appendix D. Individual Acute, 8-Hour, and Chronic Reference Exposure Level Summaries (updated July 2014). In OEHHA (ed) TSD for Noncancer RELs.
- OEHHA (2011) 2009 Technical Support Document for Cancer Potency Factors , Appendix B: Chemical-Specific Summaries of the Information Used to Derive Unit Risk and Cancer Potency Values.
- WHO (2010) WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants. World Health Organization
World Health Organization., Geneva.

13. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor ozon

Volgens format 'protocol selectie gezondheidkundige toetsingswaarden (De Brouwere en Cornelis, 2016):

13.1. BLOOTSTELLINGSSITUATIE

- » Vraagstelling: gezondheidkundige afleiding van van richt – en interventiewaarde voor ozon (O₃) in binnenlucht
- » Te gebruiken in generieke context; toe te passen op verschillende types binnenmilieus (woningen, scholen, openbare gebouwen,...); dus ook locaties waar gevoelige groepen kunnen aanwezig zijn

13.2. ALGEMENE INFORMATIE

Stof identificatie (naam, CAS nr)	Ozon (CAS nr 10028-15-6)
Datum van afleiding	September 2016
Auteur	Katleen De Brouwere (VITO)
Reviewer	Lieve Geerts (VITO)
Blootstellingsduur – en route	Inhalatie, chronische blootstelling
Context voor het gebruik van de richtwaarde	Generieke context; te gebruiken bij evaluatie van O ₃ metingen in het binnenmilieu

13.3. GETRAPPT NIVEAU VAN SELECTIE

'in-depth evaluation' werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (binnenmilieubesluit)

13.4. CLASSIFICATIE VAN CARCINOGENITEIT

Tabel 32: classificatie van carcinogeniteit voor ozon volgens IARC, US EPA, EU-GHS en NTP

Agentschap	Datum	Classificatie	Bron/hyperlink
IARC	2016 ⁷⁰	Komt niet voor in de IARC lijst	http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php
US EPA	2016 ⁷¹	Niet geëvalueerd door US EPA IRIS	http://www.epa.gov/iris/search_keyword.htm
EU-GHS	2016 ⁷²	Geen harmoniseerde classificatie volgens de CLP Regulatorie (No 1271/2008)	http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database
NTP	13 th RoC (2014)	O ₃ komt niet voor op de lijst van 13 th RoC	http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index.html

Conclusie: we kunnen aannemen dat ozon waarschijnlijk niet als carcinogeen dient beschouwd te worden. Bijgevolg dient bij het afliden van richt- en interventiewaarden enkel met niet-carcinogene effecten rekening gehouden te worden.

13.5. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS RICHTWAARDEN

Onderzochte bronnen (primaire en secundaire bronnen uit protocol toetsingswaarden):

Primaire bronnen

WHO / Guidelines for Indoor Air Quality: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2010/who-guidelines-for-indoor-air-quality-selected-pollutants>

WHO / Guidelines for Ambient Air Quality:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69477/1/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf

US EPA IRIS (primair): www.epa.gov/iris
<https://www.epa.gov/ozone-pollution/2015-national-ambient-air-quality-standards-naaqs-ozone>

ATSDR MRL (primair): http://www.atsdr.cdc.gov/mrls/pdfs/atsdr_mrls.pdf

Resultaat: ozon komt aan bod in de 2005 update van de buitenluchtkwaliteitsrichtlijnen van WHO, en EPA heeft een National ambient-air-quality-standard (NAAQS) voor ozon afgeleid.

Secundaire bronnen

OEHHA (REL en unit risks): <http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp>

ANSES VTR: <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-référence-vtr>

Health Canada : <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php>

Resultaat: OEHHA heeft voor acute blootstelling, maar niet voor chronische blootstelling een REL voor ozon. Health Canada heeft een Residential Air Quality Guideline voor ozon.

⁷⁰ Meest recente lijst van IARC geraadpleegd in september 2016

⁷¹ IRIS databank geraadpleegd in september 2016

⁷² ECHA databank geraadpleegd in september 2016

Tertiaire bronnen

Bijkomend werd als tertiaire bron ook de onderbouwing van de Franse binnenmilieunormen onderzocht. (<https://www.anses.fr/fr/system/files/ANSES-Ft-VGA1publieesEN.pdf>)
Ozon komt hier niet aan bod.

In Duitsland staat ozon niet op de lijst van stoffen waarvoor Duitse Richtwaarden voor het binnenmilieu beschikbaar zijn. (<http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/german-committee-on-indoor-guide-values>)

In het INDEX project (2005) komt ozon aan bod:

http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_exs_02.pdf;

RIVM database:

- Uit de RIVM bronnen die vermeld worden in het protocol toetsingswaarden:
<http://www.rivm.nl/rvs/Normen>:
 - Geen richtwaarden voor binnenmilieu
- <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>: (Baars et al.; 2001)
- In het RIVM document 'binnenmilieurichtlijnen'
http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2008/februari/Health_based_guideline_values_for_the_indoor_environment komt koolstofmonoxide ook aan bod.

13.5.1. Niet carcinogene effecten (in depth evaluation)

Tabel 33: overzicht van richtwaarden voor ozon uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen

Instantie	Benaming	Waarde
WHO(2005)	Air Quality Guideline	100 µg/m ³
US EPA (2015)	NAAQS (ambient air)	140 µg/m ³
Health Canada (2010)	Residential Indoor Air Quality Guideline	40 µg/m ³
Nederland (RIVM, 2011)	Buitenluchtconcentratie met verwaarloosbaar risico	50 µg/m ³
RIVM (2007)	Richtlijn binnenmilieu	100 µg/m ³ (8 uur)
EG (2008)	Grenswaarde buitenlucht (kalenderjaar)	120 µg/m ³

WHO (2005)

Voor binnenlucht heeft WHO (2010) geen richtwaarde voor ozon uitgevaardigd. Voor buitenluchtkwaliteit bedraagt de WHO richtwaarde voor ozon **100 µg/m³ (8 h gemiddeld)** (WHO, 2005). Deze waarde is een aanpassing van de oudere waarde (120 µg/m³) uit 2000 (WHO, 2000) vermits er sinds 2000 nieuwe epidemiologische tijdseries studies zijn, waarin een verhoogde mortaliteit (1-2 %) vastgesteld werd op dagen waar de 8-h gemiddelde buitenlucht concentratie 100 µg/m³ bereikt in vergelijking met dagen met buitenluchtconcentratie 70 µg ozon/m³.

Merk hierbij dus op dat WHO (2005) vertrekt van een epidemiologische studie zonder typische 'NOAEL' waarde, maar als vertrepunt een waarde hanteert die overeenkomstig met een bepaald effect niveau (1-2% verhoogde mortaliteit).

Als bijkomende ondersteuning voor deze epidemiologische gebaseerde waarde, refereert WHO (2005) naar de testkamerstudies waarbij effecten op longfunctie (daling in Forced Expiratory Volume in 1 seconde (FEV₁) en Forced Vital Capacity (FVC)) werden gemeten bij 6.6 h blootstelling aan 80 ppb ozon (160 µg/m³) bij jonge, gezonde volwassenen die fysieke inspanningen⁷³ verrichten tijdens de blootstellingstest (Adams et al., 2002).

Naast een Ambient Air guideline heeft WHO (2005) ook een 8 h 'target interim' waarde van 160 µg/m³ opgesteld; deze waarde is gebaseerd op een concentratie overeenkomstig met 3-5 % stijging in mortaliteit, en is een waarde waarbij effecten op longfunctie waargenomen worden bij gezonde, jonge volwassenen tijdens uitvoeren van fysieke inspanning.

Daarnaast definieert WHO (2005) ook 'high level' waarde van 240 µg ozon/m³; bij deze concentratie treden significante gezondheidseffecten op, en wordt een substantieel deel van de gevoelige populaties getroffen.

NAAQS voor ozon EPA (2015)

US EPA IRIS heeft geen RfC voor O₃ afgeleid omdat er een 'National Ambient Air Quality Standard' (NAAQS) beschikbaar is.

Bijgevolg werd de documentatie voor de onderbouwing van deze NAAQS voor ozon opgezocht. Merk hierbij op dat het een richtlijn voor buitenlucht en niet voor binnenlucht betreft.

In 2015 verscheen het EPA rapport "Health Risk and Exposure Assessment for Ozone"⁷⁴, waarin de technische en wetenschappelijke achtergrond van de NAAQS voor ozon besproken wordt.

De meest recente revisie van de NAAQS voor ozon (EPA, 2015) bedraagt 70 ppb O₃ (= 140 µg/m³)⁷⁵ (8h uitmiddelingstijd) (80 FR 65292 Oct, 26, 2015), en is een verscherping ten opzichte van de eerdere waarde 75 ppb uit 2008 (73 FR 16483 Mar 27, 2008). Deze waarde moet gehaald worden voor de 4^{de} hoogste maximum 8 h gemiddelde concentratie per jaar, en dit uitgemiddeld over 3 jaar. Deze norm is dus van toepassing voor buitenmeetstations waar de O₃ concentratie dagelijks gemeten wordt, en er dus tijdsreeksen beschikbaar zijn om af te leiden hoeveel de 4^{de} hoogste concentratie per jaar bedraagt. Voor opvolging van binnenmilieukwaliteit is dit echter zeer moeilijk toepasbaar om gedurende een lange periode (bvb. 3 jaar) ozon 8h gemiddelde concentraties op te volgen.

Deze norm voor O₃ is gebaseerd op 1) dosis-respons functies voor lange en korte termijn blootstelling aan buitenlucht O₃ op basis van epidemiologische studies (en dit voor verschillende eindpunten: vervroegde mortaliteit, en morbiditeit, nl. schoolverzuim, hospitalisatie omwille van respiratoire en cardiovasculaire aandoeningen, emergency room visits, en , 2) gemodelleerde O₃ concentraties (op basis van meetstations en interpolaties) per grid, en dit voor over 12 steden in U.S. en 3) populatie- en achtergrondsmortaliteits- en morbiditeitscijfers in U.S. Als resultaat van deze risico-analyse werd een schatting gemaakt van de incidentie en het percentage van de mortaliteit en morbiditeit te wijten aan ozon in 12 stedelijke gebieden in US.

⁷³ Bij fysieke inspanning is de veilige concentratie lager dan bij minimale inspanningen

⁷⁴ <https://www3.epa.gov/ttn/naaqs/standards/ozone/data/20140829healthrea.pdf>

⁷⁵ Conversie van ppm naar mg/m³ (bij 25°C en 1 atm): conversiefactor = MW/24,45 = 48,00/24,45; → 1 ppm = 1,96319 mg/m³ Merk op dat de de toegepaste conversie in bronnen licht kan afwijken van dit conversiegetal omwille van afrondingen, en/of conversiegetallen bij andere omstandigheden van temperatuur en druk

De aanpassing ten opzichte van de evaluatie uitgevoerd in 2008 houdt voornamelijk in 1) dat er gewerkt werd met recentere dosis-respons functies), en 2) dat bij de berekening van blootstelling aan ozon rekening gehouden werd met tijds-locatie-activiteitspatronen (in plaats van statische buitenluchtconcentraties,) en 3) de klemtoon lag op kinderen, meer specifiek op effecten ten gevolge van herhaalde blootstelling.

Bijgevolg werd bij geanalyseerd welk aandeel van de bestudeerde populatie getroffen werd (mortaliteit, morbiditeit) bij bepaalde ozon niveaus in de buitenlucht (bvb. op niveau van 70 en 75 ppb ozon).

Op basis van de analyse besluit EPA dat de NAAQS norm voor ozon uit 2008 (75 ppb) niet voldoende bescherming bood voor de volksgezondheid. Daarom werd een nieuwe norm van 70 ppb voorgesteld; volgens EPA (2015) is deze norm adequaat om de volgende redenen:

- Deze norm laat een voldoende veiligheidsmarge ('margin of safety') toe om de volksgezondheid te beschermen
- Deze norm ligt lager dan de laagste O₃ niveaus waarbij nadelige effecten werden gevonden in klinische studies
- 99.5 % van de kinderen worden beschermd bij een norm van 70 ppb

Health Canada (2010)

Health Canada (2010) heeft een 'Residential Indoor Air Quality Guideline' van **40 µg ozon/ m³ (8 h gemiddeld)**.

Health Canada (2010) baseert zich voor de afleiding van deze waarde op de studie van Adams et al. (2002). Dit is een gecontroleerde testkamerstudie op vrijwilligers (30 jonge, gezonde volwassenen) die blootgesteld werden aan verschillende ozon niveaus (40, 80 en 120 ppb) gedurende 6.6 uur, en tijdens die blootstelling fysieke inspanningen uitvoerden (5 x 60 min) aan een intensiteit overeenkomstig met een ademhalingsnelheid van 20 l/min/m² lichaamsoppervlak.

Deze gecontroleerde testkamerstudie werd verkozen als vertrekpunt door Health Canada (2010) boven epidemiologische studies in verband met ozon, waarbij gekeken wordt naar temporele relaties tussen ozon concentraties in buitenlucht en gezondheidseindpunten. Epidemiologische studies i.v.m. ozon hebben volgens Health Canada immers het nadeel dat er geen drempel voor mortaliteit gevonden werd (dus geen NOAEL als vertrekpunt), en hebben ook als nadeel dat de effecten te wijten zijn aan het mengsel van luchtverontreiniging (inclusief ozon reacties) en niet louter aan de aanwezigheid van ozon. Volgens Health Canada is een studie uitgevoerd in een gecontroleerde binnenomgeving op een gegeven punt in tijd, en waarbij persoonlijke blootstelling gemeten wordt (in plaats van buitenlucht als proxy) een betere keuze dan een epidemiologische studie om een richtlijn voor binnenluchtkwaliteit voor ozon af te leiden.

In de studie van Adams et al. (2002) werden bij de concentraties van 40 ppb geen significante nadelige effecten of longfunctie (FVC en FEV₁) gemeten (→ NOAEL : 40 ppb), terwijl dit wel het geval was bij 80 ppb (→ LOAEL : 80 ppb).

Op deze NOAEL van 40 ppb past Health Canada (2010) een intraspecies factor van 10 toe om rekening te houden met variabiliteit in de populatie; de resulterend 'Reference Concentration' (RfC) bedraagt 4 ppb of 8 µg ozon/m³.

Echter, Health Canada (2010) oordeelt dat deze RfC niet hanteerbaar is als 'Residential Indoor Air Quality Guideline' (RIAQG).

Volgens EPA (2015) wijst de beschikbare epidemiologisch kennis erop dat de dosis-respons curves voor ozon linear verlopen, zonder de aanwezigheid van een drempel. Ook volgens Health Canada (2010) laten epidemiologisch tijdseries voor ozon het niet toe om een drempelwaarde of NOAEL te definiëren, en bijgevolg bemoeilijkt dit de keuze voor een richtlijn voor binnenmilieu. Daarom verkiest Health Canada (2015) een gecontroleerde testkamerstudie op vrijwilligers (met een NOAEL en LOAEL waarde) als basis voor zijn afleiding. Ook WHO (2005) bevestigt de afwezigheid van een drempel, en vangt dit op door de keuze van een richtlijn voor buitenluchtkwaliteit vast te leggen op een concentratie die overeenkomt met 1-2% stijging in mortaliteit.

RIVM (2007; 2011)

Nederland beschouwt blootstelling aan een onzonconcentratie in de buitenlucht van **50 µg/m³** als een verwaarloosbaar risico (RIVM, 2011). Een onderbouwing van deze waarde ontbreekt echter in het rapport waarin deze waarde vermeld staat (‘Luchtnormen voor 31 prioritaire stoffen. Road-map Normstelling’)

In het rapport betreffende de richtlijnen voor binnenmilieu (Dusseldorp et al., 2007) hanteert RIVM een waarde van 100 µg/m³ voor ozon in binnenlucht. RIVM (2007) heeft hiervoor de waardes van WHO (2000 en 2005) overgenomen (zonder verder in detail te gaan over de achtergrond van de waardes uit deze bron).

Europese Unie

De Europese norm voor ozon voor buitenluchtkwaliteit bedraagt **120 µg/m³ (8 h gemiddeld)** (EG, 2008). Deze waarde is een langetermijndoelstelling ter bescherming van de menselijke gezondheid.

Discussie

Op het eerste zicht lijkt de afleiding van Health Canada (2010) het nauwst aan te sluiten met de procedure voor het opstellen van een richtwaarde voor binnenmilieu (zie bestek: vertrek van een NOAEL waarde indien mogelijk), en is het bovendien – in tegenstelling tot WHO (2005) en EPA (2005) een richtlijn die specifiek ontworpen is voor binnenmilieus. Echter, na toepassen van het standaard stramien van keuze van POD en toepassing van onzekerheidsfactoren, wordt een RfC bekomen (8 µg/m³) die niet hanteerbaar is als ‘Residential Indoor Air Quality Guideline’ omdat binnenlucht metingen in Canadese woningen in veel gevallen hoger liggen (gemiddelde ozon 12- h daggemiddelde: 7 ppb) dan de waarde van 8 µg/m³. Daarom beveelt Health Canada als ‘Residential Indoor Air Quality Guideline’ een waarde van 40 µg/m³. In de argumentatie van Health Canada zelf vinden we geen duidelijke verklaring waarop die factor 5 gebaseerd is; er wordt wel door Health Canada (2010) besloten dat deze richtlijn twee maal lager ligt dan de NOAEL bij een testkamer.

Hoewel WHO (2005) voor de richtlijn van 100 µg/m³ zich baseert op epidemiologische studies, gebruikt WHO (2005) voor het opstellen van de ‘interim target -1’ (‘IT-1’; nl 160 µg/m³) de LOAEL waarde van 80 ppb uit de studie van Adams et al. (2002). WHO past dus een intraspeciesfactor 1 toe om de LOAEL om te rekenen naar de IT-1 waarde (dit in tegenstelling tot Health Canada die een factor 10 hanteert). WHO geeft aan dat het type effect in de studie van Adams et al. (2002), (nl. een meetbare, doch transiënte daling in longfunctie en long inflammatie die enkel gezien werden tijdens uitoefening van sterke fysieke inspanningen), door sommigen niet noodzakelijk als een klinisch relevant, nadelig effect worden gezien. WHO (2005) vindt dat deze ‘lichtere ernst’ van het effect gebalanceerd wordt door de substantiële aanwezigheid van groepen die gevoeliger zijn aan ozon dan de gezonde, volwassen vrijwilligers uit de testkamerstudie van Adams et al. (2002).

In feite, kwantificeert WHO (2005) geen afzonderlijke onzekerheidsfactoren voor ernst van effect en voor intraspecies variabiliteit, maar past WHO (2005) een totale onzekerheidsfactor van 1 toe.

Ter vergelijking: de totale onzekerheidsfactor gehanteerd door Health Canada (2010) bij het berekenen van de RIAQG bedraagt factor 2. Kortom, hoewel we in de afleiding van Health Canada (2010) zelf slechts een zeer beperkte argumentatie terugvonden voor de totale onzekerheidsfactor van 2 (inclusief intraspecies factor 10 en factor 0.2 voor 'feasibility') om de RIAQG af te leiden, merken we op dat deze lage totale onzekerheidsfactor ondersteund wordt door een parallelle lage totale onzekerheidsfactor door WHO (2010) bij het opstellen van de IT-1 waarde; en stellen we om deze reden voor om de RIAQG voor ozon opgesteld door Health Canada (2010) te hanteren als richtwaarde voor het Vlaams binnenmilieu. Deze richtwaarde ($40 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ligt iets lager dan de waarde voor buitenlucht met verwaarloosbaar risico ($50 \mu\text{g}/\text{m}^3$) van Nederland.

De WHO (2005) richtwaarde voor buitenluchtkwaliteit lijkt minder geschikt omdat deze gebaseerd is op een 'effect' level (stijging in 1-2 % mortaliteit bij deze concentratie ten opzicht van een referentieconcentratie) en niet op een 'geen effect' level. Bovendien is de dosis-respons curve onderliggend aan de WHO (2005) richtwaarde buitenluchtkwaliteit gebaseerd op metingen van buitenluchtkwaliteit, en niet van binnenluchtkwaliteit of persoonlijke blootstelling. Voor binnenluchtkwaliteit zijn er geen epidemiologische dosis-respons curves voorhanden; indien deze er wel zouden zijn (of persoonlijke blootstellingsgegevens) dan zou de helling van deze dosis responscurves vermoedelijk anders liggen dan de dosis-respons relaties voor ozon in buitenlucht omdat ozon concentraties in binnenlucht doorgaans lager liggen dan in buitenlucht. Of in andere woorden: de klassieke dosis-respons relaties voor buitenluchtkwaliteit gebruiken buitenluchtconcentraties als proxy voor persoonlijke blootstelling; echter: deze proxy is in geval van ozon (buitenlucht > binnenlucht) een overschatting van de werkelijke concentratie (persoonlijke blootstelling).

Besluit

de RIAQG voor ozon van Health Canada ($40 \mu\text{g ozon}/\text{m}^3 - 8\text{h}$) is het meest geschikt als basis voor een richtwaarde voor binnenmilieu in het kader van het Vlaams Binnenmilieubesluit.

13.5.2. carcinogene effecten (diepte analyse)

Niet van toepassing

13.5.3. Integratie: niet-carcinogene en carcinogene effecten

Besluit: voorstel richtwaarde ozon binnenmilieu = $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (basis: Health Canada, 2010)

13.6. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS INTERVENTIEWAARDEN

Procedure: richtwaarde, vermenigvuldigd met de ratio LAOEL/NOAEL (zie algemene procedure afleiden interventiewaarde):

Vermits er uit de sleutelstudie onderliggend aan de richtwaarde zowel een LOAEL als een NOAEL waarde kan afgeleid worden, is de interventiewaarde te berekenen als:

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor ozon

Richtwaarde = 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; (zie 3.5)

Niet afgeronde richtwaarde: 20 ppb = (NOAEL 40 ppb x AF 2) = 39,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

NOAEL = 40 ppb (Adams et al. 2002)

LOAEL waarde = 80 ppb (Adams et al. 2002)

Ratio LOAEL/NOAEL : 2

$$\text{interventiewaarde} = \text{richtwaarde} \times \frac{\text{LOAEL}}{\text{NOAEL}} = 39,2 \times \frac{80 \text{ ppb}}{40 \text{ ppb}} = 78,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

Afgeronde waarde : 78 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Besluit: voorstel interventiewaarde binnenmilieu = 78 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (8 h; chronisch; basis: richtwaarde en toepassen LOAEL/NOAEL ratio)

LITERATUURLIJST

- Adams, W.C. (2002) Comparison of chamber and face-mask 6.6-hour exposures to ozone on pulmonary function and symptoms responses. *Inhal Toxicol* 14, 745–64.
- De Brouwere, K. & Cornelis, C. 2016. Protocol for the selection of health-based reference values (RV). VITO.
- De Jong en Janssen. 2011. Luchtnormen voor 31 prioritaire stoffen. Road-map Normstelling. RIVM rapport 601357003/2011.
- Dusseldorp A. et al. 2007. Health-based guideline values for the indoor environment. RIVM report 609021044/2007
- EG, 2008. Richtlijn 2008/50/EG betreffende de luchtkwaliteit en schonere lucht oor Europa, Publicatieblad van de Europese Unie.
- EPA 2014. Health Risk and Exposure Assessment for Ozone. Final Report. EPA-452/R-14-004a August 2014
- EPA 2015 Federal Register. Vol 80, No 206. Part II 40 CFR Parts 50, 51 and 52. Natioanl Ambient Air Quality Standards for Ozone. Final Rule.
- Health Canada .2010. Residential Indoor Air Qualtiy Guideline. Ozone. Science Assessment Document. 42 pp.
- WHO 2005. Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Global update 2005. Summary of risk assessment. 22p.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAKs) met benzo(a)pyreen als Indicator

14. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAKs) met benzo(A)pyreen als Indicator

Volgens format 'protocol selectie gezondheidkundige toetsingswaarden (De Brouwere & Cornelis, 2016):

14.1. BLOOTSTELLINGSSITUATIE

- » Vraagstelling: gezondheidkundige afleiding van richt- en interventiewaarde voor Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAKs) in binnenlucht. Benzo(a)pyreen (BaP) is vaak gebruikt als indicator voor het PAKs mengsel omdat de bijdrage van BaP tot het totaal carcinogeen potentieel hoog is (WHO, 2010). Bovendien wordt in meetcampagnes vaak BaP gemeten, zonder metingen van andere PAKs. Om deze redenen wordt een richt- en interventiewaarde voor benzo(a)pyreen (BaP) als indicator voor PAKs afgeleid.
- » Te gebruiken in generieke context; toe te passen op verschillende types binnenmilieus (woningen, scholen, openbare gebouwen,...); dus ook locaties waar gevoelige groepen kunnen aanwezig zijn

14.2. ALGEMENE INFORMATIE

Stof identificatie (naam, CAS nr)	<i>Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAKs) met benzo(a)pyreen (BaP) (CAS nr 50-32-8) als indicator</i>
Datum van afleiding	November 2016 (update: december 2017)
Auteur	Mirja Van Holderbeke - Katleen De Brouwere (update) (VITO)
Reviewer	Lieve Geerts – Mirja Van Holderbeke (update) (VITO)
Blootstellingsduur – en route	Inhalatie, chronische blootstelling
Context voor het gebruik van de richtwaarde	Generieke context; te gebruiken bij evaluatie van BaP-metingen in het binnenmilieu

14.3. GETRAPPT NIVEAU VAN SELECTIE

'in-depth evaluation' werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (binnenmilieubesluit)

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAKs) met benzo(a)pyreen als Indicator

14.4. CLASSIFICATIE VAN CARCINOGENITEIT

PAKs vormen een mengsel van verschillende polycyclische aromatische koolwaterstoffen. De evaluatie voor carcinogeniteit is in onderstaande bronnen beschikbaar per individuele stof, maar niet voor de groep van PAKs. Instanties die een indicator gebruiken voor PAKs nemen hiervoor benzo(a)pyreen (BaP). Argumenten die WHO (2010) voor deze keuze aanhaalt zijn de volgende:

- de toxicologie van BaP is het best gekend;
- de meeste individuele data voor omgevingslucht zijn voor BaP;
- BaP wordt wijdverspreid gebruikt als indicator in epidemiologische studies;
- BaP is één van de meest potente carcinogenen van de gekende PAKs.

.Om deze reden werd de classificatie van benzo(a)pyreen opgenomen in Tabel 34.

. Voor BaP is een duidelijke carcinogene werking aangetoond, zowel voor inhalatoire als orale blootstelling.

Tabel 34: classificatie van carcinogeniteit voor BaP volgens IARC, US EPA, EU-GHS en NTP

Agentschap	Datum	Classificatie	Bron/hyperlink
IARC	2012	Group 1 carcinogenic to humans	http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php (Sup 7,92,100F)
US EPA	1994	Group B2 Probable human carcinogen - based on sufficient evidence of carcinogenicity in animals	https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLand ing.cfm?substance_nmbr=136
EU-CLP	CLP00 ⁷⁶	Carcinogen Cat. 1B	https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/20004
NTP	14th RoC (2016) ⁷⁷	Reasonably Anticipated To Be Human Carcinogen	http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index-1.html

Conclusie: consistentie over de verschillende instanties dat benzo(a)pyreen als carcinogene stof beschouwd wordt; dus toetsingswaarden afleiden zodanig dat rekening gehouden wordt met:

- Carcinogene effecten;
- Niet-carcinogene effecten.

14.5. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS RICHTWAARDEN

Onderzochte bronnen (primaire, secundaire en tertiaire bronnen uit protocol toetsingswaarden), bronnen waarvoor niet carcinogene chronische toetsingswaarden gevonden werden staan vermeld in Tabel 2, bronnen waarvoor carcinogene waarden gevonden werden in Tabel 36:

Primaire bronnen

⁷⁶ 2008

⁷⁷ 3 November 2016

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAKs) met benzo(a)pyreen als Indicator

WHO, Air Quality Guideline (AQG), inhalatie eenheidsrisico:

http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69477/1/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf

http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/128169/e94535.pdf?ua=1

http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0015/123063/AQG2ndEd_5_9PAH.pdf

US EPA IRIS, Reference Concentration (RfC) en inhalatie eenheidsrisico :

https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0136_summary.pdf

https://cfpub.epa.gov/ncea/iris_drafts/recordisplay.cfm?deid=280022

ATSDR, Cancer effect Level (CEL):

<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp69.pdf>

<https://www.atsdr.cdc.gov/mrls/mrllist.asp#39tag>

Resultaat: WHO heeft een eenheidsrisico afgeleid voor PAK; ATSDR en US EPA hebben respectievelijk een Cancer Effect Level en een eenheidsrisico afgeleid voor BaP. US EPA heeft een toetsingswaarde voor niet-carcinogene effecten (RfC) afgeleid, WHO en ATSDR hebben dit niet gedaan (respectievelijk geen richtwaarde of Minimal Risk Level).

Secundaire bronnen

US-EPA / Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Superfund (PPRTV):

<https://hhpprtv.ornl.gov/quickview/pprtv.php>

Cal EPA OEHHA (Reference Exposure Level (REL) en unit risks):

<http://oehha.ca.gov/air/general-info/oehha-acute-8-hour-and-chronic-reference-exposure-level-rel-summary>

<http://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/appendixb.pdf>

ANSES Valeurs toxicologiques de reference (VTR):

<https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-vtr>

<https://www.anses.fr/fr/content/liste-des-valeurs-toxicologiques-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-vtr-construites-par-l%E2%80%99anses>

Health Canada, Air Quality Guideline (AQG):

<http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php>

<http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/hbct-jact/index-eng.php#TC05>

<http://www.tera.org/iter/HCPsL1supportdoc.pdf>

Resultaat: Cal EPA (OEHHA) heeft eenheidsrisico afgeleid voor BaP, geen REL. Health Canada heeft in 1994 een evaluatie van PAKs uitgevoerd en een tumorigene concentratie afgeleid voor BaP; de documenten zijn in 2013 gearchiveerd en er is geen recente versie gepubliceerd. Health Canada vermeldt dat deze versie mag gebruikt worden voor onderzoek en als referentie. ANSES heeft geen VTR-waarde afgeleid. US EPA heeft geen PPRTV afgeleid voor PAKs of BaP.

Tertiaire bronnen

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAKs) met benzo(a)pyreen als Indicator

IPCS-INCHEM

<http://inchem.org/> Environmental Health Criteria: neen

http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_1941.htm : enkel orale toetsingswaarde

Ontario: ja

<http://www.airqualityontario.com/downloads/AmbientAirQualityCriteria.pdf>

RIVM, Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau Lucht (MTR) :

<https://rvs.rivm.nl/zoeksysteem/stof/detail/316>

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>

Duitsland, Richtwerte I en II (RWI, RWII):

<http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/german-committee-on-indoor-guide-values>

Anses, Valeurs toxicologiques de référence d'Air Intérieur (VTR):

<https://www.anses.fr/fr/lexique/vgai-valeurs-guides-de-lair-int%C3%A9rieur>

Index Project :

http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_exs_02.pdf

Ineris: ja

<https://substances.ineris.fr/fr/substance/586>

Resultaat: Ontario heeft kwaliteitscriteria voor BaP als indicator voor PAKs in omgevingslucht, NAAQS heeft geen standaard afgeleid. Nederland volgt voor zijn toetsingswaarde de EU streefwaarde. BaP komt voor in de stofevaluatie van Ineris. IPCS-INCHEM geeft geen toetsingswaarde.

14.5.1. Niet carcinogene effecten (in depth evaluation)

Tabel 35: overzicht van chronische richtwaarden voor benzo(a)pyreen op zich of PAKs met benzo(a)pyreen als indicator (binnenmilieu en buitenlucht) uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen.

Instantie	Benaming	Waarde	Stof
US-EPA (2017)	Reference Concentration (RfC)	0,002 µg/m ³	BaP

US-EPA (2017)

US-EPA leidt een referentieconcentratie (RfC) af van 0,002 µg/m³ voor BaP op zich, niet als indicator voor PAK-mengsels. Bij dieren kan blootstelling via inhalatie leiden tot ontwikkelingsstoornissen en reprotoxiciteit. Studies bij ratten tonen afgenomen foetale overleving (kritisch effect) en effecten op de hersenen van nakomelingen, afname in gewicht van testes en hoeveelheid sperma in volwassen dieren. Over het algemeen rapporteren studies bij mensen ontwikkelingsstoornissen en effecten op de reproductie die analoog zijn aan deze bij dieren. De RfC is afgeleid op basis van Archibong *et al.* (2002), een dierproefstudie waarbij 5 groepen (2 controle en 3 blootgestelde) zwangere ratten werden onderzocht. De ratten werden gedurende 10 dagen 4 uur per dag (zwangerschapsdagen 11-

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAKs) met benzo(a)pyreen als Indicator

20) subacuut via inhalatie blootgesteld aan 25, 75 en 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ benzo(a)pyreen. De foetale overleving bij met BaP-behandelde ratten daalde op een dosis-afhankelijke wijze en resulteerde voor 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in 78,3 %, voor 75 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in 38,0 % en voor 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ in 33,8% overlevenden per worp, terwijl de controlegroepen 96,7% - 98,9% overlevenden telden per nest. Hieruit werd een LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) van 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ afgeleid, welke na correctie voor blootstellingsduur en omrekening naar humaan equivalente concentratie (HEC) resulteerde in een LOAEL_{HEC} van 4,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Een totale onzekerheidsfactor van 3000 werd toegepast, 10 voor gebruik van de LOAEL, 3 voor toxicodynamische verschillen tussen mens en dier, 10 voor humane interindividuele verschillen in gevoeligheid en 10 voor tekortkomingen in de toxiciteitsdatabank. De hieruit berekende RfC bedraagt 0,0015 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (of afgerond 0,002 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). US EPA-IRIS stelt dat het vertrouwen in deze afleiding laag tot medium is. Het vertrouwen in de sleutelstudie is medium. De uitvoering en rapportage van de studie waren voldoende, een NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) werd echter niet geïdentificeerd. Het vertrouwen in de toxiciteitsdatabank is laag, bij gebrek aan multigeneratieonderzoek en informatie over uiteenlopende eindpunten na subchronische en chronische blootstelling door inademing. Het vertrouwen in de RfC wordt versterkt door consistente systemische effecten waargenomen voor de orale route (met inbegrip van reproductieve en ontwikkelingseffecten) en vergelijkbare effecten waargenomen in menselijke populaties blootgesteld aan PAK mengsels.

ATSDR (1995)

ATSDR (1995) vermeldt uitdrukkelijk dat er geen inhalatie MRL afgeleid werd voor BaP of PAK's omdat geschikte dosis-respons data voor het afleiden van drempelwaarden voor niet-kankereffecten bij mens of dier niet beschikbaar waren.

Discussie:

Enkel US-EPA heeft een toetsingswaarde voor BaP afgeleid voor niet-carcinogene effecten. Het kritische effect is de dalende overlevingskans van embryo's en foetussen. De afleiding is recent en gecorrigeerd voor het gebrek aan studies met multigeneratieonderzoek en informatie over uiteenlopende eindpunten na subchronische en chronische blootstelling door inademing. De RfC is voor BaP op zich, niet als indicator voor PAK-mengsels.

Besluit: voorstel GAW BaP voor niet-carcinogene effecten: 2 ng BaP/ m^3 (basis: US-EPA, 2017). Deze waarde is voor BaP op zich, niet als indicator voor PAK-mengsels.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAKs) met benzo(a)pyreen als Indicator

14.5.2. carcinogene effecten (diepte analyse)

Tabel 36: overzicht van inhalatie toetsingswaarden voor carcinogene effecten voor benzo(a)pyreen op zich of PAKs met benzo(a)pyreen als indicator (binnenmilieu en buitenlucht) uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen.

Instantie	Benaming	Waarde	stof
WHO (2000a), WHO (2010)	(Indoor) Air Quality Guideline inhalatie eenheidsrisico	$8,7 \times 10^{-5}$ per ng/m^3 ($8,7 \times 10^{-2}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	BaP, als indicator voor PAKs
EPA IRIS (2017)	inhalatie eenheidsrisico	6×10^{-4} per $\mu\text{g}/\text{m}^3$	BaP
OEHHA (2011)	inhalatie eenheidsrisico	$1,1 \times 10^{-3}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$	BaP
Health Canada (1996)	Tumourigenic Concentration ⁷⁸ (TC ₀₅)	$1,6 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($0,032 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor een extra risico van 1:1.000.000)	BaP
RIVM (2010)	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau (MTR)	$1 \text{ ng}/\text{m}^3$ (extra risico 1: 10.000)	BaP, als indicator voor PAKs
EU working group on PAHs (2001)	streefwaarde	$1 \text{ ng}/\text{m}^3$	BaP, als indicator voor PAKs
Ontario (2012)	Ambient air quality criteria (AAQC)	$0,01 \text{ ng}/\text{m}^3$ (jaar), $0,05 \text{ ng}/\text{m}^3$ (24 uur)	BaP, als indicator voor PAKs

WHO (2000)

WHO beschouwt de groep van PAK's, met BaP als indicator voor de groep en maakt bij de bespreking van mogelijke effecten niet altijd een onderscheid tussen BaP en de groep PAK's. WHO (2000a; 2000b) bespreekt het inhalatie eenheidsrisico voor kankereffecten voor BaP als indicator voor de groep van PAK's en verwijst voor de afleiding naar WHO (1987), een document dat niet online gevonden werd. Data uit dierproefstudies geven aan dat PAK's immunotoxiciteit, genotoxiciteit, kankerverwekkende en reprotoxische effecten (zowel voor mannelijke als vrouwelijke nakomelingen) en arteriosclerose⁷⁹ kunnen veroorzaken. Het kritische eindpunt zijn de carcinogene effecten. WHO (2000a) kan geen toetsingswaarde voor PAK's afleiden vermits onvoldoende data beschikbaar zijn, de meeste data (hoewel van minder goede kwaliteit) zijn beschikbaar voor BaP, en daarom stelt WHO voor BaP een eenheidsrisico voor. BaP gaf aanleiding tot longtumoren in hamsters na inademing, en longtumoren in ratten en hamsters volgend op directe toediening zoals het laten indruppelen van BaP via de luchtpijp naar het longweefsel. Voor berekening van het eenheidsrisico baseert WHO (2000b) zich op EPA (1984) waarin op basis van epidemiologische studies bij arbeiders van cokesovens en na toepassen van de 95% bovengrens op een lineair meertrapsmodel, een eenheidsrisico van $6,17 \cdot 10^{-4}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ bekomen werd voor blootstelling aan in benzeen oplosbare organische stoffen. Wanneer BaP beschouwd wordt als indicator voor PAK mengsels die geëmitteerd worden door cokesovens en gelijkaardige processen in stedelijke lucht, en een gerapporteerde fractie van 0,71% BaP in de benzeen oplosbare fractie in de emissie van cokesovens in rekening gebracht wordt, kan een extra levenslang risico van $8,7 \times 10^{-5}$ per $\text{ng BaP}/\text{m}^3$ berekend worden. De overeenkomstige concentraties met een extra kankerrisico van 1/10.000, 1/100.000 en 1./1.000.000 zijn respectievelijk 1,2; 0,12 en $0,012 \text{ ng}/\text{m}^3$.

⁷⁸ concentratie die een stijging van 5% in de incidentie van tumoren induceert (1/20 risico niveau → /50 000 om 1/ 1 000 000 risico te bekomen)

⁷⁹ slagaderverharding

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAKs) met benzo(a)pyreen als Indicator

Het recente eenheidsrisico van US-EPA (2017) voor BaP is niet langer gebaseerd op epidemiologische studies, maar op een hamsterstudie (Thyssen et al., 1981). Het afgeleide eenheidsrisico is 6.10^{-4} per $\mu\text{g}/\text{m}^3$; deze waarde is vergelijkbaar met het eenheidsrisico ($6,17.10^{-4}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$) van US EPA uit 1984 voor BaP, waarop WHO haar eenheidsrisico voor BaP als indicator voor PAKs heeft gebaseerd.

Resultaten uit een inhalatiestudie voor ratten met twee verschillende concentraties BaP zijn vergelijkbaar met dit eenheidsrisico, hieruit wordt namelijk een extra levenslang kankerrisico afgeleid van 2×10^{-5} per ng/m^3 (Heinrich *et al.*, 1994) voor BaP als onderdeel van een complex mengsel. WHO verdedigt de keuze voor een epidemiologische arbeidersblootstellingstudie met de argumenten dat hoewel de samenstelling van PAK mengsels waaraan cokesoven arbeiders blootgesteld worden niet hetzelfde is als in omgevingslucht, analoge risico's werden afgeleid voor studies van individuen blootgesteld aan andere mengsels met PAK's. Bovendien wijzen dierproefstudies naar een eenheidsrisico van dezelfde grootteorde.

WHO (2010)⁸⁰ sluit aan bij de evaluatie van WHO (2000a; 2000b) en neemt het eenheidsrisico van $8,7 \times 10^{-5}$ per $\text{ng BaP}/\text{m}^3$ zonder drempel over. BaP wordt beschouwd als indicator voor PAK's. Eén van de mutagene en carcinogene risico's is de vorming van PAK-DNA adducten, dat is één van de eerste stappen bij vorming van kankergezwellen.

US-EPA (2017)-IRIS

Bij haar vorige beoordeling van BaP heeft US-EPA IRIS (1992) geen toetsingswaarde afgeleid voor carcinogene effecten. Volgens het rapport is er onvoldoende bewijs dat BaP longkanker bij mensen veroorzaakt. In verschillende studies wordt longkanker bij de mens veroorzaakt door (verschillende) mengsels van PAK's zoals aanwezig in sigarettenrook, teer en emissies van cokesovens. Hieruit kan niet eenduidig afgeleid worden dat BaP de verantwoordelijke stof is. Voor dieren zijn er voldoende inhalatiestudies en studies waarbij BaP toegediend werd via indruppeling in de luchtpijp bij cavia's, hamsters en ratten, die resulteren in een verhoogde incidentie van tumoren in de luchtwegen en het bovenste maagdarmkanaal. Het vermoeden van carcinogene eigenschappen wordt gesteund door genotoxische effecten bij *in vitro* testen. Studies in meerdere diersoorten tonen dat BaP kankerverwekkend is op meerdere tumorplaatsen (maagdarmkanaal, lever-, nier-, en ademhalingsstelsel, keelholte en huid) voor alle blootstellingsroutes. Daarnaast is er een sterk bewijs van kankerverwekkende effecten voor beroepen waarbij arbeiders blootgesteld worden aan PAK-mengsels met BaP (zoals in de aluminiumproductie, bij schoorsteenvegen, koolteerdistillatie, cokesproductie, ijzer en staal productie, en bestrating en dakbedekking met koolteerpek). Een toenemend aantal arbeidersblootstellingsstudies toont een positieve blootstelling-respons relatie tussen cumulatieve BaP blootstelling en longkanker. US-EPA (2017) leidt een eenheidsrisico voor inhalatie af op basis van dierproefstudies waarbij 24 mannelijke Syrische goudhamsters levenslang via inhalatie (enkel de neus) blootgesteld werden aan BaP gecondenseerd op NaCl deeltjes (Thyssen *et al.*, 1981). Groepen Syrische goudhamsters werden blootgesteld aan BaP concentraties van 2,2; 9,5 en $45,6 \text{ mg}/\text{m}^3$ lucht gedurende 4,5 uur/dag en 7d/w tijdens de eerste 10 weken, en gedurende 3u/d voor de rest van de studie. Hoewel $45,6 \text{ mg BaP}/\text{m}^3$ lucht kankerverwekkend en giftig was, leidde $2,2 \text{ mg BaP}/\text{m}^3$ lucht niet tot een neoplastische reactie (geen tumorvorming). De hoogste incidentie van tumoren werd gezien in de groep blootgesteld aan $9,5 \text{ mg BaP}/\text{m}^3$ lucht. De

⁸⁰ Anses heeft hieraan meegewerkt <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-guides-de-qualite-C3%A9-d%E2%80%99air-int%C3%A9rieur-vqai>

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAKs) met benzo(a)pyreen als Indicator

gemiddelde overlevingstijden waren vergelijkbaar met deze in de controlegroepen (niet blootgesteld aan BaP) en de 2 groepen blootgesteld aan 2,2 en 9,5 mg BaP /m³ lucht. De overlevingstijd in de groep met de hoogste blootstelling was 59 weken, versus 96 weken in de andere groepen. Inademing van BaP werd geassocieerd met squameuze neoplasie⁸¹ in het bovenste deel van het ademhalingsstelsel (strottenhoofd, keelholte, luchtpijp, neusholte) en bovenste deel van het spijsverteringsstelsel (slokdarm en voormaag) van de mannelijke Syrische hamsters. Een dosis-respons-model werd gefit op de tijdsgewogen gemiddelde (TWA) continue blootstellingsconcentraties en de incidentiegegevens van individuele dieren. Het eenheidsrisico voor inademing (**6.10⁻⁴ per µg/m³**) werd berekend door lineaire extrapolatie (hellingsfactor = 0,1 / BMCL10⁸²) uit een BMCL₁₀ van 0,16 mg/m³ voor het optreden van tumoren in de bovenste luchtwegen en het bovenste deel van het spijsverteringsstelsel van mannelijke hamsters die chronisch werden blootgesteld aan BaP. Dit eenheidsrisico komt overeen met een luchtconcentratie van 1,67 ng BaP/m³ voor een extra kankerrisico van 1 op 1 miljoen. Thyssen *et al.* (1981) is de enige studie waarin levenslange blootstelling via inhalatie van BaP bestudeerd werd. Ondersteunend bewijs voor de kankerverwekkende eigenschappen van geïnhaleerd BaP komt uit aanvullende studies met hamsters blootgesteld aan BaP via intratracheale indruppeling.

ATSDR (1995)

ATSDR (1995) verwijst tevens naar de studie van Thyssen *et al.* (1981) voor een CEL (Cancer Effect Level) van 9,5 mg BaP /m³ lucht. Bij deze concentratie werd een stijging van 34,6% van de tumoren in het ademhalingsstelsel waargenomen en 26,9% neoplasieën in het bovenste deel van het spijsverteringsstelsel. BaP staat op plaats 8 van de prioriteitenlijst opgesteld door ATSDR voor stoffen die kandidaat zijn voor het opstellen van een toxicologisch profiel.

Health Canada (1994; 1996)

Health Canada heeft een licht andere benadering voor het inschatten van kankerrisico's. In plaats van een eenheidsrisico te berekenen, leiden zij TC₀₅-waarden af. Deze *Tumorigenic Concentration* drukt uit welke concentratie in lucht overeenkomt met een stijging van 5% van de incidentie van of overlijden door tumoren.

Health Canada (1996) leidt op basis van Thyssen *et al.* (1981) een TC₀₅ af van 1,6 mg BaP/m³. Deze waarde komt overeen met een risiconiveau van 5% extra tumorincidentie. Omrekening naar een risico van 1/10⁶ geeft een concentratie van respectievelijk 0,032 µg/m³. Het eenheidsrisico dat overeenkomt met deze concentratie is **3,13.10⁻⁵ per µg/m³**.

Niettemin dient opgemerkt te worden dat de TC₀₅ berekening op licht andere veronderstellingen blijkt gebaseerd te zijn dan, bijvoorbeeld, de US-EPA eenheidsrisico berekeningen.

Het dossier is op 24 juni 2013 gearhiveerd door Health Canada, maar mag nog gebruikt worden voor onderzoek of als referentie.

Europa (EU Working Group on Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, 2001)

De EU Position Paper over luchtverontreiniging door PAK's (EU Working Group on Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, 2001) vertrekt voor haar advies van de WHO-AQG van 0,012 ng/m³. De EU-werkgroep adviseert de Europese beleidsmakers om een jaargemiddelde streefwaarde te bepalen tussen 0,5 en 1,0 ng BaP/m³, gemeten op PM₁₀ fracties en bij omgevingstemperatuur. De werkgroep is zich ervan

⁸¹ Abnormale en ongecontroleerde ontwikkeling van de squameuze cellen. Squameuze cellen zijn aanwezig in de buitenste laag van het epiderm (of de opperhuid), de binnenbekleding van de holle organen (zoals de urinebuis en de nier) en de wegen van het respiratoire systeem (of het ademhalingsstelsel), het digestieve systeem (of het spijsverteringsstelsel) en het genito-urinaire stelsel (of het urogenitale stelsel, het reproductieve systeem en het urinaire stelsel). Squameuze cellen worden ook plaveiselcellen of malpighiaanse cellen genoemd (<http://www.kanker.be/lexicon/s/squameuze-cel>).

⁸² onderste betrouwbaarheidsgrens van de benchmarkconcentratie waarvan men aanneemt dat deze bij 10% van de dieren tumoren opwekt

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAKs) met benzo(a)pyreen als Indicator

bewust dat dit interval hoger is dan de concentratie van WHO (2000) die rekening houdt met een extra kankerrisico van 1 op 1 miljoen. Het advies houdt echter rekening met onzekerheden in verband met het schatten van emissies, de technische haalbaarheid van het meten van zeer lage BaP-concentraties in buitenlucht, de blootstelling van de bevolking en het gebruik van factoren voor het afleiden van eenheidsrisico's van epidemiologische studies met arbeiders, en met het feit dat reductie van emissies van bepaalde bronnen moeilijk is. De streefwaarde zou na 5 jaar moeten herzien worden in het kader van een verbeterde kennis.

Op basis van dit advies werd de streefwaarde in de Europese wetgeving vastgelegd op 1 ng/m³ als jaargemiddelde concentratie voor BaP als indicator voor PAKs (EC, 2004).

INERIS (2006)

INERIS bespreekt de beschikbare toetsingswaarden, maar maakt hieruit geen selectie voor een VTR. INERIS leidt niet zelf toetsingswaarden af.

INERIS wijst erop dat het eenheidsrisico van WHO mogelijk een overschatting is omdat bij de afleiding enkel rekening gehouden werd met de in benzeen oplosbare partikels (0,71%).

OEHHA (2011)

Vermits er geen geschikte informatie is over carcinogeniteit van BaP voor mensen uit epidemiologische studies, leidt OEHHA (2011) op basis van dezelfde dierproefstudie (Thyssen *et al.*, 1981) als EPA IRIS (2014) een inhalatie eenheidsrisico af. Voor BaP is er voldoende bewijs dat de stof genotoxisch is en een initiator is voor het ontstaan van tumoren. Om deze reden worden de effecten beschouwd zonder drempel, en kan lineaire extrapolatie toegepast worden voor de inschatting van het kankerverwekkende vermogen van BaP. Data van de hoogst blootgestelde groep werden niet gebruikt vermits de levensduur voor deze dieren korter was. OEHHA heeft een dagelijkse dosis berekend, rekening houdend met een lichaamsgewicht van 120 g voor hamsters en een inhalatie van 0,063 m³/dag. Hierop werd een interspecies oppervlaktecorrectiefactor toegepast van (70/0,1)^{1/3} wat resulteert in een humaan equivalent van 1,1 x 10⁻³ per µg/m³ voor inhalatie.

RIVM (2010) vermeldt een MTR (Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau) van 1 ng/m³ voor benzo(a)pyreen als indicator voor PAK/. Deze is afgeleid uit Slooff *et al.* (1989), waarin de schadelijkheid van de som van PAK in de buitenlucht werd uitgedrukt als concentratie BaP. De range voor inhalatoire blootstelling aan carcinogene PAK's die een levenslang risico van 1 op 1.000.000 zouden veroorzaken bedraagt 0,002-0,02 ng/m³ BaP. Slooff *et al.* (1989) stellen dat de onzekerheden in de extrapolatie vanuit dierexperimenten met vrij BaP naar mensen die vrijwel uitsluitend aan deeltjes gebonden BaP inademen, gecombineerd met de grote verschillen tussen de verschillende dierproefstudies een risico-inschatting voor de mens vanuit dierexperimenten met BaP onverantwoord maken. Uit de studie van Thyssen *et al.* (1981) zou met lineaire extrapolatie vanuit de laagste effectieve concentratie van 1,24 mg/m³ een concentratie van 3,6 ng/m³ voor een extra levenslang risico op tumoren van 1 op 1.000.000 kunnen berekend worden. In de studie van Thyssen *et al.* (1981) werd echter niet aangegeven of het goed- dan wel kwaadaardige tumoren betrof. Andere studies geven concentraties tussen 0,0025 en 1,7 ng/m³ voor een extra levenslang risico op tumoren van 1 op 1.000.000. Om deze reden baseren de auteurs zich op epidemiologische arbeidersblootstellingsstudies waarin concentraties horend bij een levenslang risico van 1 op 1.000.000 berekend werden van 0,0024 ng/m³ (Pike, 1983), 0,015 ng/m³ (Tuomisto & Jantunen, 1987) en 0,02 ng/m³ (WHO, 1986). Deze getallen zijn volgens Slooff *et al.* (1989) niet volledig vergelijkbaar omwille van verschillen in rekenmethode. Bij Pike (1983) en Tuomisto and Jantunen (1987) wordt de lineaire extrapolatie berekend vanuit een 'standardized annual death rate', terwijl door WHO (1986) de berekening rechtstreeks op basis van de incidenties plaats vindt. Slooff *et al.*

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAKs) met benzo(a)pyreen als Indicator

(1989) vermoedt doordat de waarnemingsperiode voor WHO aanzienlijk korter is dan de levensduur van de mens, wellicht sprake is van een onderschatting, terwijl bij Pike (1983) en Tuomisto and Jantunen (1987) het risico waarschijnlijk wordt overschat.

De schatting van risico's is gebaseerd op blootstelling aan een mengsel van PAK's met andere stoffen, zoals dit voorkwam in Engelse gasfabrieken (Pike, 1983), boven Amerikaanse cokesovens (EPA, 1984) of in Chinese keukens (Tuomisto & Jantunen, 1987). Dit is dus een benadering waarbij geen afzonderlijke schattingen voor BaP kunnen gemaakt worden. Door de aanwezigheid van andere stoffen dan BaP wordt het risico mogelijk overschat. Slooff *et al.* (1989) heeft uit de epidemiologische studies een extra risico op longkanker van 1×10^{-6} berekend bij een levenslange blootstelling aan $0,01 \text{ BaP ng/m}^3$. Het additioneel kankerrisico van 1 op 10.000 bij levenslange blootstelling wordt geschat op 1 ng BaP /m^3 (RIVM, 2010). Slooff *et al.* (1989) stelt dat het risico van inhalatie voor de mens vooral dat voor longkanker is, en dat een evaluatie van de beschikbare gegevens leidt tot de conclusie dat alleen epidemiologische gegevens over PAK bruikbaar zijn. In 2004 heeft het RIVM een GAW (Gezondheidskundige AdviesWaarde) van $0,0012 \text{ } \mu\text{g BaP/m}^3$ overgenomen van WHO (2000a). De berekening van een extra kankerrisico van 1 op 1.000.000 bij levenslange blootstelling op basis van het eenheidsrisico van $8,7 \times 10^{-5}$ per ng BaP/m^3 (WHO) is $1,12 \cdot 10^{-5} \text{ } \mu\text{g/m}^3$. De EU Position Paper over luchtverontreiniging door PAK's (EU Working Group on Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, 2001) heeft, uitgaande van de WHO-AQG, een eigen beoordeling opgesteld met als resultaat een jaargemiddelde streefwaarde van 1 ng BaP/m^3 voor een extra kankerrisico 1 op 10.000; deze waarde werd overgenomen op de RVS-website (risico van stoffen).

Er werden geen RW I of RW II waarden voor benzo(a)pyreen gevonden.

Ontario (2012):

Het ministerie van milieu van Ontario heeft kwaliteitscriteria voor omgevingslucht (Ambient Air Quality Criteria, AAQC) afgeleid voor BaP als surrogaat voor PAKs. De AAQC zijn $0,01 \text{ ng BaP/m}^3$ als jaargemiddelde en $0,05 \text{ ng BaP/m}^3$ als gemiddelde voor 24 uur.

Deze concentraties zijn beschermend voor de gezondheid (Ontario, 2012). Details over de afleiding zijn niet publiek beschikbaar, bijgevolg is het ook niet duidelijk of deze waarden zijn gebaseerd op carcinogene of niet-carcinogene eindpunten. Bijgevolg is deze toetsingswaarde niet bruikbaar voor deze diepteanalyse. We vermelden deze waarde enkel ter vergelijking met andere waarden.

Discussie:

WHO, Europa en Ontario hanteren streefwaarden voor BaP als indicator (surrogaat) voor PAK-mengsels. Drie instanties (Health Canada, OEHHA en US-EPA) hebben een eenheidsrisico voor BaP als stof afgeleid, zonder uitspraak te doen over het mogelijke risico van het PAK-mengsel waarin de BaP zich bevindt.

WHO en Europa baseren hun referentiewaarde op epidemiologische studies, waarin een stijging van het aantal longkankers werd waargenomen; Health Canada, OEHHA en US-EPA baseren zich op dezelfde studie met Syrische hamsters.

US-EPA ging op zoek naar een eenheidsrisico voor BaP en stelt dat uit de epidemiologische studies niet eenduidig kan afgeleid worden dat BaP de verantwoordelijke stof is voor het stijgend aantal longkankers. Ook INERIS is van mening dat we niet weten of alleen BaP verantwoordelijk is voor dit effect, en dat bovendien enkel rekening werd gehouden met in benzeen oplosbaar BaP, waardoor de bijdrage van BaP aan het carcinogeen effect mogelijk wordt overschat. Slooff *et al.* (1989) echter pleiten wel voor het gebruik van epidemiologische studies; de auteurs stellen dat het risico van

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAKs) met benzo(a)pyreen als Indicator

inhalatie voor de mens vooral dat voor longkanker is, terwijl dit niet werd waargenomen in dierstudies. Bovendien zijn ze van mening dat de onzekerheden in de extrapolatie vanuit dierexperimenten met vrij BaP naar mensen, die vrijwel uitsluitend aan deeltjes gebonden BaP inademen, gecombineerd met de grote verschillen tussen de verschillende dierproefstudies een risico-inschatting voor de mens vanuit dierexperimenten met BaP onverantwoord maken. De auteurs erkennen wel dat door de aanwezigheid van andere stoffen het risico mogelijk wordt overschat. Om deze redenen geven we de voorkeur aan een referentiewaarde die gebaseerd is op epidemiologische studies. Dit is het geval voor de Europese streefwaarde (1 ng BaP/m³), die wetenschappelijk is onderbouwd (EU Working Group on Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, 2001). Deze waarde ligt tussen de waarden 0,91 ng/m³ van OEHHA (2011) en 1,67 ng/m³ van US-EPA (2017), die gebaseerd zijn op een dierstudie. De Europese streefwaarde van 1 ng BaP/m³ is gebaseerd op een extra kankerrisico van 1:10⁴; een extra kankerrisico van 1:10⁶ zou ongeveer uitkomen op de luchtconcentratie van WHO (2000), nl. 0,012 ng BaP/m³. Van deze laatste lijkt iedereen het erover eens te zijn dat het een overschatting is van het risico. De EU-streefwaarde van 1 ng BaP/m³ is een GAW die rekening houdt met de realiteit (haalbaarheid en meetonzekerheid). In overeenstemming met het AZG-protocol dat een extra kankerrisico van 1 op 1 miljoen voorschrijft, stellen we de richtwaarde van 0,012 ng/m³ van WHO (2000) voor als richtwaarde binnenmilieu voor BaP als indicator voor PAK-mengsels, wetende dat deze waarde vermoedelijk een overschatting inhoudt van het risico.

Besluit:

Voorstel richtwaarde PAKs met BaP als indicator, voor carcinogene effecten: 0,012 ng BaP/m³ (basis: WHO, 2000, streefwaarde buitenlucht). Het aanvaardbaar extra carcinogeen risico is 1:10⁶.

De argumenten voor het voorstel zijn:

- het risico van inhalatie voor de mens is vooral longkanker
- longkanker is niet aangetoond in dierstudies
- mensen ademen op deeltjes gebonden BaP in, proefdieren niet
 - extrapolatie van dier naar mens is hierdoor moeilijk
- vermoedelijk een overschatting omwille van aanwezigheid van andere stoffen in epidemiologische studies

Dus: $\text{richtwaarde} = 10^{-6} \div \text{eenheidsrisico}$

$$\text{richtwaarde} = 10^{-6} \div 0,087 \text{ per } \frac{\mu\text{g}}{\text{m}^3} = 0,012 \text{ ng/m}^3$$

14.5.3. Integratie: niet-carcinogene en carcinogene effecten

Gezien de carcinogeniteit en de lagere toetsingswaarde afgeleid voor carcinogene eigenschappen (t.o.v. niet carcinogene eigenschappen), nemen we de toetsingswaarde voor carcinogene eigenschappen over als richtwaarde binnenmilieu.

Besluit: voorstel richtwaarde binnenmilieu voor BaP als indicator voor PAKs-mengsel binnenmilieu = 0,012 ng/m³ µg/m³ (chronisch) (basis: eenheidsrisico WHO (2000); en aanvaardbaar carcinogeen risico voor richtwaarde: 1-10⁻⁶)

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAKs) met benzo(a)pyreen als Indicator

14.6. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS INTERVENTIEWAARDEN

Op basis van de algemene procedure afleiden richt- en interventiewaarden (De Brouwere & Stranger, 2016) wordt de richtwaarde gebaseerd op carcinogene effecten gekozen als de concentratie overeenkomstig met een excess risico van 10^{-6} en de interventiewaarde gebaseerd op carcinogene effecten gekozen als de concentratie overeenkomstig met een excess risico van 10^{-5} ; bijgevolg:

Besluit: voorstel interventiewaarde binnenmilieu voor BaP als indicator voor PAKs-mengsel = 0,12 ng/m³ (chronisch) (basis: eenheidsrisico WHO (2000)); en een aanvaardbaar carcinogeen risico voor richtwaarde: 1-10⁻⁶ niet afgerond

LITERATUURLIJST

- Archibong, A., Inyang, F., Ramesh, A., Greenwood, M., Nayyar, T., Kopsombut, P., Hood, D. & Nyanda, A. (2002) Alteration of pregnancy related hormones and fetal survival in F-344 rats exposed by inhalation to benzo(a)pyrene *Reproductive Toxicology*, 16, 801-808.
- ATSDR (1995) Toxicological Profile for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, pp. 487.
- De Brouwere, K. & Cornelis, C. (2016) Protocol for the selection of health-based reference values (RV). VITO.
- De Brouwere, K. & Stranger, M. (2016) Voorstel voor herziening richt-en interventiewaardes chemische factoren van het Vlaams BinnenMilieu ('BiMi') Besluit (B VI Reg 11 juni 2004, BS 19/10/2004) Referentietoek Binnenmilieu. VITO, Mol.
- EPA (1984) Carcinogen Assessment of coke oven emissions., Washington.
- EPA IRIS (1992) Benzo[a]pyrene (BaP); CASRN 50-32-8 - Chemical Assessment Summary. U.S. Environmental Protection Agency.
- EPA IRIS (2014) Draft Toxicological Review of Benzo[a]pyrene (CASRN 50-32-8).
- EU Working Group on Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (2001) Ambient air pollution by Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAH). Position Paper July 27th 2001. Office for
- Official Publications of the European Communities, Luxembourg, pp. 56.
- Health Canada (1996) Health-Based Tolerable Daily Intakes/Concentrations and Tumorigenic Doses/ Concentrations for Priority Substances.
- Heinrich, U., Roller, M. & Pott, F. (1994) Estimation of a lifetime unit lung cancer risk for benzo(a)pyrene based on tumour rates in rats exposed to coal tar/pitch condensation aerosol. *Toxicol Lett*, 72, 155-161.
- OEHHA (2011) 2009 Technical Support Document for Cancer Potency Factors , Appendix B: Chemical-Specific Summaries of the Information Used to Derive Unit Risk and Cancer Potency Values.
- Pike, M. (1983) Human Cancer Risk Assessment. In: Polynuclear Aromatic Hydrocarbons: evaluation of sources and effects. Report by the Committee on pyrene and selected analogues, the Board on toxicology and environmental health hazards, the Commission on life sciences and the National Research Council., Washington, pp. C1-C28.
- RIVM (2010) Road-map Normstelling, Luchtnormen geordend. RIVM, Bilthoven, pp. 105.
- Slooff, W., Matthijsen, A., Montizaan, G., Ros, J., Van den Berg, R., Eerens, H., Goewie, C., Janus, J., Kramers, P., Van de Meent, D., Posthumus, R., Schokkin, G., Wegman, R., Vaessen, H., Wammes, J., Bral, E., Compaan, H., Duiser, J., Duyzer, J., Eggels, P., Huldy, H., Van der Most, P., Mulders, E., Rodenburg, L., Roemer, M., Schouten, A., Thijssse, T., Tielrooy, J. & Van der Woerd, K. (1989) Basisdocument PAK, Bilthoven,, pp. 213.
- Thyssen, J., Althoff, J., Kimmerle, G. & Mohr, U. (1981) Inhalation studies with benzo[a]pyrene in Syrian golden hamsters *Journal of the National Cancer Institute*, 66, 575-577.
- Tuomisto, J. & Jantunen, M. (1987) A Simple way of comparing carcinogenic effects of chemical and radioactive emissions. In Institute, N.P.H. (ed), Kuopio, Finland.
- US-EPA (2017) Toxicological review of benzo(a)pyrene (CAS n° 50-32-8). United States Environmental Protection Agency, pp. 234 p.
- WHO (1986) Working Document Air Quality Guidelines Chapter 7.
- WHO (1987) Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH). In: Air quality guidelines for Europe. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, pp. 105–117.
- WHO (2000a) Air Quality Guidelines for Europe WHO Regional Publications, European Series.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor binnenmilieu: fijn stof (PM_{2,5})

WHO (2000b) Chapter 5.9 Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs).

WHO (2010) WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants. World Health Organization

World Health Organization., Geneva.

15. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor binnenmilieu: fijn stof (PM_{2,5})

Volgens format 'protocol selectie gezondheidkundige toetsingswaarden (De Brouwere en Cornelis, 2016):

15.1. BLOOTSTELLINGSSITUATIE

- » Vraagstelling: gezondheidkundige afleiding van richt- en interventiewaarde voor fijn stof (PM_{2,5}) in binnenlucht
- » Te gebruiken in generieke context; toe te passen op verschillende types binnenmilieus (woningen, scholen, openbare gebouwen,...); dus ook locaties waar gevoelige groepen kunnen aanwezig zijn

15.2. ALGEMENE INFORMATIE

Stof identificatie (naam, CAS nr)	Fijn stof (<2,5 µm); PM of <i>Particulate Matter</i> (CAS nr: niet van toepassing)
Datum van afleiding	November 2016
Auteur	Katleen De Brouwere (VITO)
Reviewer	Lieve Geerts (VITO)
Blootstellingsduur – en route	Inhalatie, chronische blootstelling
Context voor het gebruik van de richtwaarde	Generieke context; te gebruiken bij evaluatie van PM _{2,5} metingen in het binnenmilieu

Fijn stof (PM_{2,5}) is een atypische component in vergelijking met de andere stoffen op de lijst van het binnenmilieu omdat het geen chemische maar een fysische definitie heeft: alle deeltjes in de lucht met een aerodynamische diameter kleiner dan 2,5µm. De chemische samenstelling van fijn stof kan bijgevolg ook variabel zijn: in buitenlucht zijn roetdeeltjes (o.a. afkomstig van uitstoot door dieselwagens) een belangrijke component, terwijl in binnenmilieus fijn stof enerzijds bestaat uit deeltjes afkomstig uit het buitenmilieu, maar anderzijds ook door emissies uit binnenbronnen (o. a. verbrandingsbronnen; verwerking van materialen). Door deze emissies en chemische reacties is fijnstof in binnenmilieu aangereikt met bijvoorbeeld ftalaten, vlamvertragers, pesticiden, etc. Op gewichtsbasis uitgedrukt bestaat binnenlucht PM_{2,5} ongeveer voor 50 % uit organisch koolstof; sulfaten en nitraten dragen tot 30 % bij, en ammonium en water ongeveer 15 % in een typisch binnenmilieu luchtstaal. Metalen maken ongeveer 1% uit van fijn stof, waarvan de helft door ijzer (EPA, 2016). De samenstelling van fijnstof in binnenlucht is dus afhankelijk van de specifieke omstandigheden, types binnenmilieus en de aanwezige binnenbronnen.

15.3. GETRAPPT NIVEAU VAN SELECTIE

'in-depth evaluation' werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (binnenmilieubesluit)

15.4. CLASSIFICATIE VAN CARCINOGENITEIT

Tabel 37: classificatie van carcinogeniteit voor PM_{2,5} volgens IARC, US EPA, EU-GHS en NTP

Agentschap	Datum	Classificatie	Bron/hyperlink
IARC	2016 ⁸³	Komt niet voor in de IARC lijst	http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php
US EPA	2016 ⁸⁴	Niet geëvalueerd door US EPA IRIS	http://www.epa.gov/iris/search_keyword.htm
EU-GHS	2016 ⁸⁵	PM _{2,5} komt niet als dusdanig voor in de ECHA database	http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database
NTP	13 th RoC (2014)	PM _{2,5} komt niet voor op de lijst van 13 th RoC	http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index.html

PM_{2,5} wordt door geen van de 4 instanties als dusdanig ingedeeld als carcinogene stof; echter, verschillende componenten die deel kunnen uitmaken van binnenlucht PM_{2,5} (bvb. 'diesel exhaust particles' en 'Environmental Tobacco Smoke') worden wel als gekende humaan carcinogene stoffen beschouwd (IARC, NTP).

Conclusie: geen directe classificatie van PM_{2,5} als carcinogene stof; toch dient er voorzichtigheid aan de dag gelegd worden, omwille van mogelijk carcinogene classificatie van componenten die deel kunnen uitmaken van binnenlucht PM_{2,5}.

15.5. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS RICHTWAARDEN

Primaire bronnen:

WHO / Guidelines for Indoor Air Quality : <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2010/who-guidelines-for-indoor-air-quality-selected-pollutants>

WHO / Guidelines for Ambient Air Quality:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69477/1/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf

US EPA IRIS : www.epa.gov/iris;
<https://www.epa.gov/pm-pollution/table-historical-particulate-matter-pm-national-ambient-air-quality-standards-naags>

ATSDR MRL : http://www.atsdr.cdc.gov/mrls/pdfs/atsdr_mrls.pdf

PM_{2,5} komt niet aan bod in de lijst van MRLs afgeleid door ATSDR.

⁸³ Meest recente lijst van IARC geraadpleegd in september 2016

⁸⁴ IRIS databank geraadpleegd in september 2016

⁸⁵ ECHA databank geraadpleegd in september 2016

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor binnenmilieu: fijn stof (PM_{2,5})

Resultaat: PM_{2,5} komt aan bod in WHO Air Quality Guidelines. US EPA IRIS heeft geen RfC voor PM_{2,5} afgeleid omdat er een 'National Ambient Air Quality Standard (NAAQS) beschikbaar is; de documentatie van de NAAQS werd daarom bekeken (EPA, 2008 en EPA, 2015):

Bemerk hierbij dat het steeds om richtwaarden voor buitenlucht gaat, en er geen specifieke waarden voor binnenmilieu zijn.

Secundaire bronnen:

Cal EPA OEHHHA : <http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp>

ANSES VTR: <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-référence-vtr>

Health Canada : <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php>

First priority compounds list: <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/index-eng.php>

Second priority compounds list: <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl2-lsp2/index-eng.php>

Residential Indoor Air Quality Guidelines: <http://healthycanadians.gc.ca/healthy-living-vie-saine/environnement-environnement/air/guidelines-lignes-directrices-eng.php>

Resultaat: PM_{2,5} komt aan bod in de Canadese Residential Indoor Air Quality Guidelines, maar Canada hanteert geen numerieke waarde als richtlijn.

Tertiaire bronnen:

In Duitsland komt PM_{2,5} niet aan bod in de richtlijnen voor binnenmilieu:

<http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/german-committee-on-indoor-guide-values>

In Frankrijk is er een binnenmilieurichtlijn voor PM_{2,5}: <https://www.anses.fr/en/content/indoor-air-quality-guidelines-iaggs>

In het INDEX rapport komt PM_{2,5} niet aan bod:

http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_exs_02.pdf;

RIVM database:

- Uit de RIVM bronnen die vermeld worden in het protocol toetsingswaarden:

<http://www.rivm.nl/rvs/Normen>:

- EU wettelijke norm (grenswaarde buitenlucht) 25 µg/m³ (zie verder)

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>: hier komt PM_{2,5} niet aan bod

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701092.pdf>: hier komt PM_{2,5} niet aan bod

- In het RIVM document 'binnenmilieurichtlijnen'

http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2008/februari/Health_based_guideline_values_for_the_indoor_environment komt PM_{2,5} ook aan bod

Daarnaast is er een wettelijke grenswaarde voor PM_{2,5} in de EU (Richtlijn 2008/50/EG):

<http://ec.europa.eu/environment/air/quality/standards.htm>

15.5.1. Niet carcinogene effecten (in depth evaluation)

Tabel 38: overzicht van chronische (jaargemiddelde) richtwaarden voor PM_{2,5} (binnenmilieu en buitenlucht) uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen

Instantie	Benaming	Waarde
WHO (2005)	Air Quality Guideline	10 µg/m ³
EPA (2013)	NAAQS (ambient air)	12 µg/m ³ ('primaire grenswaarde-'gezondheid')
	Jaarlijks rekenkundig gemiddelde, gemiddeld over 3 jaar	15 µg/m ³ ('secundaire grenswaarde-'welzijn')
Health Canada (2012)	Residential Indoor Air Quality Guideline	Geen numerieke waarde; Health Canada beveelt aan dat PM _{2,5} in het binnenmilieu minstens lager ligt dan het PM _{2,5} niveau in de buitenlucht
ANSES (2013)	Proposition de valeur guide de qualité d'air interieur	ANSES heeft zelf geen waarden voor IAQG voor PM _{2,5} , maar beveelt aan om de WHO richtlijnen voor verbetering van luchtkwaliteit te implementeren in beleid, nl. voor lange termijn 10 µg/m ³ voor PM _{2,5} en voor 24-h: 20 µg/m ³
RIVM (2007)	Health-based guideline value for the indoor environment	10 µg/m ³
EG (2008)	Grenswaarde buitenlucht (kalenderjaar)	25 µg/m ³

PM_{2,5} is een belangrijke parameter in de discussie over de impact van luchtkwaliteit op de gezondheid. Verschillende instanties hebben richtlijnen voor PM_{2,5} in binnen-of buitenlucht, en deze liggen zeer dicht bij elkaar (10 – 12 µg/m³; jaargemiddelde waarden). De wettelijke EU grenswaarde (EC, 2008) voor PM_{2,5}, van toepassing sinds 1.1.2015 bedraagt 25 µg/m³. Bij de opstelling van deze grenswaarde speelden, naast gezondheid, ook andere aspecten zoals haalbaarheid een rol. Zo werd een factor 2,5 toegepast voor de socio-economische haalbaarheid bij het opstellen van de EU-grenswaarde.

Volgens Brunekreef et al. (2015) zijn de huidige Europese grenswaarden niet ambitieus genoeg. De ESCAPE-studie⁸⁶ toont namelijk aan dat er ook gezondheidseffecten optreden bij PM_{2,5}-concentraties lager dan 20 µg/m³ of zelfs 15 µg/m³.

De gezondheidkundige richtwaarden voor PM_{2,5} opgesteld door WHO (2005), en EPA (2013) liggen dicht bij elkaar (respectievelijk 10 en 12 µg/m³ jaargemiddelde).

RIVM en ANSES hebben de WHO (2005) richtwaarden voor buitenluchtkwaliteit overgenomen als richtlijnen voor binnenluchtkwaliteit.

De achtergrond en afleiding van WHO (2005) en EPA (2013) zijn zeer gelijklopend. In verschillende langetermijn blootstellingsstudies van de American Cancer Association (ACS en Harvard Six-Cities data (Dockery et al., 1993; Pope et al., 1995; HEI, 2000, Pope et al., 2002, Jerrett, 2005) werden trends in luchtkwaliteit en mortaliteit en morbiditeit ten gevolge van respiratoire en cardiovasculaire aandoeningen onder de loep genomen.

⁸⁶ <http://www.escapeproject.eu/>

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor binnenmilieu: fijn stof (PM_{2,5})

Volgens WHO (2005) is 10 µg/m³ de concentratie waarbij de betrouwbaarheid van de dosis-respons relatie voor PM-mortaliteit significant verschillende van nul is. In de Six Cities studies bleken de risico's gelijk in de twee steden die de laagste jaarlijks gemiddelde PM_{2,5} concentraties hadden (i.e. 11 en 12,5 µg/m³), terwijl er significant hogere risico's waren in de stad met de concentraties die net boven dit niveau lag PM_{2,5} (nl. 14,9 µg/m³), in vergelijking met de steden met een jaargemiddeld PM niveau van 11 en 12,5 µg/m³.

Het Point of Departure (POD) (op basis van 11 en 12,5 µg/m³) werd afgerond tot 10 µg/m³ als air quality guideline door WHO (2005). EPA (2015) citeert dezelfde studies als WHO (2005), maar de data worden iets anders geïnterpreteerd: volgens EPA is 12 µg/m³ het 'cutpoint' omdat 1) de betrouwbaarheidsintervallen op de dosis-respons modellen significant toenemen rond 12-13 µg/m³; en dus een grotere onbetrouwbaarheid bij en beneden deze concentraties.

Een belangrijke bemerking is dat de richtwaarden voor PM_{2,5} gebaseerd zijn op meetgegevens van PM_{2,5} in meetstations voor buitenlucht, en niet op meetgegevens van binnenluchtkwaliteit of persoonlijke blootstelling.

Voor binnenluchtkwaliteit zijn er geen epidemiologische dosis-respons curves voorhanden; indien deze er wel zouden zijn (of persoonlijke blootstellingsgegevens) dan zou de helling van de deze dosis-respons curves vermoedelijk anders liggen dan de dosis-respons relaties voor PM_{2,5} in buitenlucht omdat PM_{2,5} concentraties in binnenlucht doorgaans lager liggen dan in buitenlucht (tenzij sterke binnenbronnen aanwezig zijn, zoals roken of verbrandingsbronnen).

Vermits de responscijfers (voor morbiditeit en mortaliteit) ongewijzigd zouden blijven, maar de blootstellingscijfers (gebaseerd op binnenluchtmetingen anders (lager) zouden liggen dan blootstellingcijfers gebaseerd op buitenluchtmetingen, zou de dosis-respons curve waarschijnlijk steiler zijn, er mogelijks beneden 11-12 µg PM_{2,5} /m³ (binnenmilieumetingen) significante effecten optreden.

Dit is echter vrij speculatief en kan momenteel niet gekwantificeerd worden, maar toont wel aan dat voorzichtigheid geboden is bij het toepassen van grenswaarden gebaseerd op buitenmilieumetingen voor het gebruik in binnenmilieus, en dat een veilige benadering is dat de binnenluchtkwaliteit minstens even goed moet zijn dan de buitenluchtkwaliteit (cfr. benadering Health Canada, 2012).

Bijkomend, dient opgemerkt te worden dat naast verschillen in concentraties PM_{2,5} tussen binnen- en buitenluchtstalen er ook een verschil is in samenstelling tussen binnen- en buitenlucht PM_{2,5}. in buitenlucht zijn roetdeeltjes (uitstoot door diesel) een belangrijke component, terwijl in binnenmilieus fijn stof enerzijds bestaat uit deeltjes afkomstig uit het buitenmilieu, maar anderzijds ook door emissies uit binnenbronnen. Door deze emissies en chemische reacties in het binnenmilieu kan fijnstof in binnenmilieu aangereikt zijn met bijvoorbeeld ftalaten, vlamvertragers, en pesticiden. De samenstelling van fijnstof in binnenlucht is afhankelijk van de specifieke omstandigheden, types binnenmilieus en de aanwezige binnenbronnen.

De samenstelling beïnvloedt de toxiciteit van de PM_{2,5} stalen. De grote verscheidenheid in samenstelling van PM_{2,5} in binnenmilieus maakt het daarom ook moeilijk om een algemeen toepasbare richtwaarde voor PM_{2,5} in binnenmilieus op te stellen.

Er zijn zowel in Europa als in de US uitgebreide rapporten geschreven over het voorkomen, de samenstelling en toxiciteit van PM_{2,5} in het binnenmilieu (EPA, 2016; Arvanitis et al. 2010). Echter, door de complexiteit en verscheidenheid van de data, en de methodologische beperkingen van

epidemiologische studies op binnenmilieu⁸⁷ heeft geen enkele instantie een richtwaarde voor PM_{2,5} specifiek voor het binnenmilieu opgesteld, en wordt de richtwaarde voor PM_{2,5} (buitenlucht) gebruikt als benadering voor richtwaarde voor PM_{2,5} in het binnenmilieu (bvb. RIVM, ANSES).

Besluit:

PM_{2,5} aanwezig in binnenmilieu verschilt in samenstelling met PM_{2,5} in de buitenlucht.

Door de complexiteit en verscheidenheid in samenstelling van PM_{2,5} in het binnenmilieu en de methodologische beperkingen van epidemiologische studies op binnenmilieu heeft geen enkele instantie een richtwaarde voor PM_{2,5} specifiek voor het binnenmilieu opgesteld.

Bijgevolg, zijn er 3 opties voor keuze van een richtwaarde voor PM_{2,5} in het binnenmilieu:

- **Optie 1** (wetenschappelijke keuze): er kan geen richtwaarde voor PM_{2,5} in het binnenmilieu opgesteld worden
- **Optie 2** (beleidsmatige keuze): de richtwaarde voor PM_{2,5} voor buitenlucht wordt ook toegepast in het binnenmilieu (naar analogie met benadering RIVM (2007); en ANSES, 2013) Hierbij stellen we voor om de WHO (2005) richtlijn voor PM_{2,5} (10 µg/m³; jaarlijks gemiddelde) te gebruiken als richtlijn voor PM_{2,5} in Vlaamse Binnenmilieus. De richtlijn van 10 µg/m³ van WHO (2005) is een gezondheidskundig goed onderbouwd richtwaarde, gebaseerd op epidemiologische data.
- **Optie 3** (beleidsmatige keuze): als richtwaarde voor PM_{2,5} in het binnenmilieu geldt dat PM_{2,5} in het binnenmilieu niet hoger mag liggen dan het PM_{2,5} in de buitenlucht

Voorstel Richtwaarde =

- **Optie 1: geen richtwaarde voor binnenlucht PM_{2,5}**
- **Optie 2: voorstel richtwaarde binnenlucht PM_{2,5} = 10 µg/m³ (bron: WHO, 2005)**
- **Optie 3: voorstel richtwaarde PM_{2,5}: binnenlucht PM_{2,5} ≤ buitenlucht PM_{2,5} (Health Canada)**

Keuze Agentschap Zorg en Gezondheid

- **Optie 2** (beleidsmatige keuze):

Richtwaarde PM_{2,5} binnenmilieu (niet-carcinogene effecten) = 10 µg/m³ (basis: WHO, 2005)

Argumenten voor deze keuze zijn:

- er zijn bewezen gezondheidseffecten als het gevolg van blootstelling aan PM_{2,5} in de binnenomgeving (zie <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/healthy-living/guidance-fine-particulate-matter-pm2-5-residential-indoor-air.html>)

A much smaller number of studies have investigated the relationship between indoor PM_{2,5} and health. There is some evidence for a relationship between indoor

⁸⁷ Methodologische beperkingen: in het buitenmilieu kunnen meetgegevens PM_{2,5} uit 1 meetstation gehanteerd worden als benadering voor een vrij grote geografische entiteit (bvb. stadsniveau) en dus als representatief beschouwd worden voor een groot deel inwoners van deze entiteit (bvb. stad); in binnenmilieus zijn de verschillen tussen woningen van die grootteorde dat geen extrapolaties uit naburige woningen of meetstations kunnen gemaakt worden.

PM_{2.5} levels and declines in lung function and increases in exhaled nitric oxide, a marker of airway inflammation, in asthmatic children (Koenig et al. 2003; Delfino et al. 2004; Koenig et al. 2005; Trenga et al. 2006). However, changes in exhaled nitric oxide were more strongly associated with outdoor PM_{2.5} than indoor PM_{2.5} (Koenig et al. 2003; Koenig et al. 2005; Allen et al. 2008). Associations between indoor PM_{2.5} and subtle changes in markers of cardiovascular disease have also been observed in older adults (Delfino et al. 2008; Liu et al. 2009; Allen et al. 2011).

- De PM_{2.5}-concentratie in de binnenlucht wordt beïnvloedt door de PM_{2.5}-concentratie in de buitenlucht
- De concentratie PM_{2.5} uit de buitenlucht die binnenkomt kan eventueel beïnvloed worden door bewoners of gebruikers van het gebouw, maar zeker niet volledig (sijpelt binnen afhankelijk van luchtdichtheid gebouw, er wordt geventileerd met buitenlucht, filters in mechanische ventilatiesystemen houden niet alles tegen)
- Voor blootstelling aan PM_{2.5} in de buitenlucht is er wel een goed onderbouwde gezondheidskundige RW (WHO)
- PM_{2.5} indoor blijft wenselijk onder de PM_{2.5} outdoor en voor PM_{2.5} outdoor is er wel een goed onderbouwde RW is.

15.5.2. carcinogene effecten (diepte analyse)

Niet van toepassing (zie 15.4) – geen kanker-eenheidsrisicomodellen voor PM_{2,5} beschikbaar

15.5.3. Integratie: niet-carcinogene en carcinogene effecten

Besluit: richtwaarde PM_{2,5} binnenmilieu (niet-carcinogene effecten) = 10 µg/m³ (basis:WHO, 2005)

15.6. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS INTERVENTIEWAARDEN

Net zoals het de richtwaarde niet mogelijk is om een wetenschappelijke goed onderbouwde waarde voor richtwaarde PM_{2,5} in het binnenmilieu op te stellen, geldt dit ook voor de interventiewaarde.

Bijgevolg, zijn er 3 opties voor keuze van een richtwaarde voor PM_{2,5} in het binnenmilieu:

- **Optie 1** (wetenschappelijke keuze): er kan geen interventiewaarde voor PM_{2,5} in het binnenmilieu opgesteld worden
- **Optie 2** (beleidsmatige keuze): ALARA principe voor PM_{2,5} in het binnenmilieu
- **Optie 3** (beleidsmatige keuze): als interventiewaarde voor PM_{2,5} in het binnenmilieu geldt wordt de grenswaarde EU buitenlucht (25 µg/m³) gehanteerd

Voorstel interventiewaarde =

- **Optie 1: geen interventiewaarde voor binnenlucht PM_{2,5}**
- **Optie 2: interventiewaarde binnenlucht PM_{2,5} = ALARA**
- **Optie 3: interventiewaarde binnenlucht PM_{2,5} = 25 µg/m³**

- **Keuze agentschap Zorg en Gezondheid**

Keuze agentschap Zorg en Gezondheid

*Omdat in tegenstelling tot een overschrijding van een richtwaarde een overschrijding van een interventie een gevolg heeft en er een gebrek is aan een goede wetenschappelijke onderbouwing van een interventiewaarde voor PM_{2,5}, kiest AZG er voor om **geen interventiewaarde voor PM_{2,5}**.*

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor binnenmilieu: fijn stof (PM_{2,5})

LITERATUURLIJST

- Arvanitis A, et al 2010. The INDEX-PM project: health risks from exposure to indoor particulate matter. *Fresenius Environmental Bulletin*, Vol 19: Issue 11, 1258-2471
- Brunekreef et al. (2015). Clean air in Europe: Beyond the horizon? *European Respiratory Journal* 45(1):7-10 · January 2015
- De Brouwere en Cornelis. 2016. Protocol for the selection of health-based reference values. VITO report 2016/MRG/R/0469
- Dockery DW et al. (1993). An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *New England Journal of Medicine*, 329:1753–1759.
- EG, 2008. Richtlijn 2008/50/EG betreffende de luchtkwaliteit en schonere lucht voor Europa, Publicatieblad van de Europese Unie.
- EPA 2016. Health Risks of Indoor Exposure to Particulate Matter: Workshop Summary. 158 pgs. Beschikbaar op <http://www.nap.edu/23531>
- HEI (2000). Reanalysis of the Harvard Six-Cities study and the American Cancer Society study of particulate air pollution and mortality. A special report of the Institute's Particle Epidemiology reanalysis Project. Cambridge, MA, Health Effects Institute.
- Jerrett M (2005). Spatial analysis of air pollution and mortality in Los Angeles. *Epidemiology*, 16:727–736
- Pope CA et al. (1995). Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 151:669–674.
- Pope CA et al. (2002). Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *Journal of the American Medical Association*, 287:1132–1141

16. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor binnenmilieu: stikstofdioxide

Volgens format 'protocol selectie gezondheidkundige toetsingswaarden (De Brouwere en Cornelis, 2016):

16.1. BLOOTSTELLINGSSITUATIE

- » Vraagstelling: gezondheidkundige afleiding van van richt – en interventiewaarde voor stikstofdioxide (NO₂) in binnenlucht
- » Te gebruiken in generieke context; toe te passen op verschillende types binnenmilieus (woningen, scholen, openbare gebouwen,...); dus ook locaties waar gevoelige groepen kunnen aanwezig zijn

16.2. ALGEMENE INFORMATIE

Stof identificatie (naam, CAS nr)	Stikstofdioxide (CAS nr 10102-44-0)
Datum van afleiding	September 2016
Auteur	Katleen De Brouwere (VITO)
Reviewer	Lieve Geerts (VITO)
Blootstellingsduur – en route	Inhalatie, chronische blootstelling
Context voor het gebruik van de richtwaarde	Generieke context; te gebruiken bij evaluatie van NO ₂ metingen in het binnenmilieu

16.3. GETRAPPT NIVEAU VAN SELECTIE

'in-depth evaluation' werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (binnenmilieubesluit)

16.4. CLASSIFICATIE VAN CARCINOGENITEIT

Tabel 39: classificatie van carcinogeniteit voor stikstofdioxide volgens IARC, US EPA, EU-GHS en NTP

Agentschap	Datum	Classificatie	Bron/hyperlink
IARC	2016 ⁸⁸ -	Komt niet voor in de IARC lijst	http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php
US EPA	2010	Carcinogeniteit werd niet geëvalueerd door US EPA	http://www.epa.gov/iris/search_keyword.htm
EU-GHS	CLP00/ATP 1 (2008)	NO ₂ heeft volgens de geharmoniseerde classificatie van de CLP Regulatie (No 1272/2008) geen indeling als carcinogene stof	http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database
NTP	13 th RoC (2014)	NO ₂ komt niet voor op de 13 ^{de} RoC lijst	http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index.html

Conclusie: we kunnen aannemen dat stikstofdioxide waarschijnlijk niet als carcinogeen dient beschouwd te worden. Bijgevolg dient bij het afleiden van richt- en interventiewaarden enkel met niet- carcinogene effecten rekening gehouden te worden.

16.5. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS RICHTWAARDEN

Primaire bronnen

WHO / Guidelines for Indoor Air Quality : <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2010/who-guidelines-for-indoor-air-quality-selected-pollutants>

WHO Air Quality Guidelines: http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/outdoorair_aqg/en/

http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf

US EPA IRIS: www.epa.gov/iris:

ATSDR MRL: http://www.atsdr.cdc.gov/mrls/pdfs/atsdr_mrls.pdf

Resultaat: NO₂ komt aan bod in WHO Indoor Air Quality Guidelines, en de 'National Ambient Air Quality Standard (NAAQS) van EPA. US EPA IRIS heeft geen RfC voor NO₂ afgeleid omdat er een 'National Ambient Air Quality Standard (NAAQS) beschikbaar is; de documentatie van de NAAQS werd daarom bekeken (EPA, 2008 en EPA, 2015). NO₂ komt niet aan bod in de lijst van MRLs afgeleid door ATSDR.

Secundaire bronnen

Cal EPA OEHHA : <http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp>

ANSES VTR: <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-référence-vtr>

Health Canada : <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php>

First priority compounds list <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/index-eng.php>

⁸⁸ Meest recente lijst van IARC geraadpleegd in oktober 2016

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor binnenmilieu: stikstofdioxide

Second priority compounds list: <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl2-lsp2/index-eng.php>

Residential Indoor Air Quality Guidelines: <http://healthy Canadians.gc.ca/healthy-living-vie-saine/environnement-environnement/air/guidelines-lignes-directrices-eng.php>

Resultaat: NO₂ komt aan bod in de Canadese Residential Indoor Air Quality Guidelines. NO₂ komt niet aan bod bij OEHHA of de Franse VTR waarden.

Tertiaire bronnen

In Duitsland werd een RW I en RW II waarde voor NO₂ afgeleid:

<http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/pdfs/Stickstoffdioxid.pdf> (Englert, 1998)

In Frankrijk is er een binnenmilieurichtlijn voor NO₂:

<https://www.anses.fr/en/content/indoor-air-quality-guidelines-iaqgs>

<https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2011sa0021Ra.pdf>

In het INDEX project (2005) komt NO₂ aan bod:

http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_exs_02.pdf

RIVM database:

- Uit de RIVM bronnen die vermeld worden in het protocol toetsingswaarden:

<http://www.rivm.nl/rvs/Normen>:

- 'luchtnormen voor 31 prioritaire stoffen': komt NO₂ aan bod
- <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>: (Baars et al.; 2001)
- In het RIVM document 'binnenmilieurichtlijnen'
http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2008/februari/Health_based_guideline_values_for_the_indoor_environment komt NO₂ ook aan bod.

16.5.1. Niet carcinogene effecten (in depth evaluation)

Tabel 40: overzicht van chronische richtwaarden NO₂ (binnenmilieu en buitenlucht) uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen

Instantie	Benaming	Waarde
WHO(2010)	Indoor Air Quality Guideline	40 µg/m ³
WHO (2005)	Air Quality Guideline	40 µg/m ³
EPA (2010; 2015)	NAAQS (ambient air)	100 µg/m ³
Health Canada (2015)	Residential Indoor Air Quality Guideline	20 µg/m ³
UBA (Duitsland) (1998)	Richtwerte II ⁸⁹	60 µg/m ³
	Richtwerte I	6 µg/m ³
ANSES (2013)	Proposition de valeur guide de qualité d 'air interieur	20 µg/m ³
RIVM (2011)	Richtwaarde binnenmilieu	40 µg/m ³
EG (2008)	Grenswaarde buitenlucht (kalenderjaar)	40 µg/m ³

Verschillende instanties (WHO, 2010; WHO, 2005 US EPA, 2015; NAAQS, 2010; Health Canada, 2015; ANSES, 2013) bespreken uitvoerig de veelheid aan studies waarin het effect van NO₂ op de gezondheid bij de mens bestudeerd werd, en dit zowel voor acute als chronische blootstelling. Nochtans liggen de resulterende toetsingswaarden opgesteld door de verschillende instanties vrij ver uiteen; met als hoogste waarde voor chronische blootstelling 100 µg/m³ (standaard voor buitenlucht: NAAQS, 2010; US EPA, 2015) en aan de andere kant van het spectrum 20 µg/m³ (voorgestelde richtlijn voor residentiële binnenlucht, Health Canada, 2015; ANSES, 2013). De WHO richtlijn voor NO₂ luchtkwaliteit in binnenlucht die dezelfde is als de EU-grenswaarde voor buitenlucht (EG, 2008) bevindt zich tussenin deze waarden (40 µg/m³).

De verschillende instanties zijn het eens over het kritisch effect veroorzaakt door lange termijn blootstelling aan NO₂, nl; effecten op ademhaling (piepende ademhaling, 'chest tightness') bij astmatische kinderen. Niettegenstaande de eensgezindheid over het type kritisch effect, zijn er verschillen in toetsingswaarde afgeleid door de verschillende instanties; deze verschillen worden hieronder toegelicht:

WHO (2010)

WHO (2010) baseert zich op de epidemiologische data, namelijk de meta-analyse van Hasselblad et al. (1992) waarin data uit 15 verschillende publicaties (samen goed voor 11 verschillende epidemiologische studies) uit Nederland, UK en US gebruikt werden.

Hieruit bleek dat voor kinderen < 12 jaar de aanwezigheid van een gaskachel (hetgeen overeenkomstig is met een geschatte stijging van 28 µg NO₂ /m³ ten opzichte van woningen zonder gaskachel) equivalent is met een verhoogd risico van ademhalingsymptomen van 20 %; merk hierbij

⁸⁹ RichtWerte II is de laagste concentratie in binnenlucht waarbij een negatief gezondheidseffect niet uitgesloten is (de Duitse RichtWerte II is bijgevolg vergelijkbaar met de interventiewaarde het Vlaams BinnenMilieuBesluit); de Duitse RichtWerte I is de binnenluchtconcentratie waarbij verwacht wordt dat er geen nadelige effecten optreden; bijgevolg is deze waarde vergelijkbaar met de richtwaarde uit het Vlaams binnenmilieubesluit

op dat aanwezigheid van een gaskachel gebruikt wordt als een 'proxy' van NO₂ blootstelling, zonder kwantitatieve NO₂ metingen.

Ook wanneer de studies met gaskachels uitgesloten werden van meta-analyse (omwille van de mogelijke vertekening door het gebruik van een proxy), maar enkel met gezondheidsdata waarbij ook **metingen** van NO₂ in de binnenlucht beschikbaar waren, werd gevonden dat de Odds Ratio 1,27 bedroeg per 30 µg/m³.

De kritische dosis voorgesteld door WHO werd berekend als de som van de achtergrondwaarde NO₂ in woningen (15 µg/m³) en de extra NO₂ (28 µg/m³) concentratie in woningen met gaskachels. Er is volgens WHO evidentie voor het bestaan van een dosis-respons (D-R) relatie NO₂-gezondheidseffecten, maar er is geen evidentie dat er een drempelwaarde bestaat in epidemiologische studies.

Dus de kritische dosis van 43 µg/m³ kan niet als een NOAEC aanzien worden (reeds effecten bij deze waarde).

Onzekerheidsfactoren om deze waarde te converteren naar een IAQG waren niet van toepassing. Deze kritische dosis van 43 µg/m³ werd afgerond tot 40 µg/m³ om aldus een richtwaarde voor binnenmilieukwaliteit te bekomen (WHO, 2010).

Sommige instanties zijn terughoudend om epidemiologische data te gebruiken als basis voor polluent-specifieke richtlijnen, omdat in dit type studies mensen blootgesteld zijn aan een mengsel van luchtpolluenten (waaronder bijvoorbeeld NO₂, maar steeds in combinatie met bvb. fijn stof en vluchtige organische stoffen), en het gemeten effect mogelijk niet te wijten is aan NO₂ (alleen), maar ook (of zelfs in sterkere mate) aan de aanwezigheid van de andere aanwezige polluenten in het mengsel.

WHO (2010) erkent deze problematiek, maar besluit dat er voor NO₂ voldoende evidentie is dat gezondheidseffecten geassocieerd zijn met NO₂ blootstelling, en dit onafhankelijk van blootstelling aan andere stoffen. WHO verwijst hiervoor naar twee reviews uitgevoerd rond dit thema (WHO, 2005; US EPA, 2008).

Naast de vele epidemiologische studies betreffende gezondheidseffecten en NO₂ blootstelling, zijn er ook talrijke testen in gecontroleerde testkamers uitgevoerd. Deze hebben als voordeel dat blootstelling aan andere polluenten kan vermeden worden. Echter, deze testkamer metingen worden typisch uitgevoerd gedurende een (zeer) korte duur en dit aan vrij hoge NO₂ concentraties. Extrapolatie van korteduurresultaten naar lange duur is moeilijk, waardoor de testkamer experimenten niet geschikt zijn om een lange termijn richtlijn voor NO₂ af te leiden.

EPA (2015) en NAAQS (2010)

US EPA IRIS heeft geen RfC voor NO₂ afgeleid omdat er een 'National Ambient Air Quality Standard (NAAQS) beschikbaar is.

Bijgevolg werd de documentatie voor de onderbouwing van deze NAAQS voor NO₂ opgezocht. Merk hierbij op dat het een richtlijn voor buitenlucht en niet voor binnenlucht betreft.

In 2015 rapport verscheen het EPA rapport "Review of the Primary National Ambient Air Quality Standards for Nitrogen Dioxide: Risk and Exposure Assessment Planning Document", waarin reflecties op de NAAQS voor NO₂ aan bod kwamen.

De NAAQS voor NO₂ voor langetermijnblootstelling bedraagt 100 µg/m³ en is een confirmatie van de waarde uit 1971.

Volgens het EPA 2015 rapport werd bij de afleiding van de nieuwe NAAQS in 2010 geen nieuw POD geselecteerd als basis voor de een nieuwe NAAQS.

De meest recente gecontroleerde testkamer studies worden besproken door US EPA (2015), maar er wordt besloten dat kwantitatieve risico-analyse op basis van deze studies niet mogelijk is, omwille van talrijke onzekerheden.

Daarnaast werden ook recente epidemiologische studies onder loep genomen, (o.a. Tolbert et al., 2007, US EPA, 2008a). De selectie van de studie van Tolbert et al., 2007 door US EPA (2008) is gebaseerd op de voorkeur voor studies uitgevoerd in US; studies buiten US werden uitgesloten. Als conclusie besluit de US EPA (2008) dat er verschillende onzekerheden zijn die de beslissing van een norm voor NO₂ (NAAQS) moeilijk maken, nl. onzekerheden betreffende coëfficiënten in de D-R relatie en het type D-R model, en de onzekerheden betreffende cofounding door andere polluenten.

Omwille van die onzekerheden wordt er geen nieuwe waarde voor NO₂ buitenlucht standaard voorgesteld door NAAQS, maar wordt de vorige waarde (53 ppb⁹⁰ uit 1971) bevestigd. Het meest recente rapport van EPA (2015) volgt deze piste.

Health Canada (2015)

Health Canada heeft in 2015 een 'Proposed Residential Indoor Air Quality Guideline' ontwikkeld (nl. 20 µg NO₂/m³ voor chronisch blootstelling en 170 µg NO₂/m³ voor acute blootstelling).

Health Canada (2015) vertrekt voor de richtlijn voor chronische blootstelling van een point of departure (POD) van 30 µg NO₂/m³ (effect op ademhaling bij astmatische kinderen), zonder evenwel expliciet te vermelden wat de sleutelstudie van dit POD is. Vermoedelijk is dit dezelfde studie als WHO (Hasselblatt, 1992) vermits 1) naar WHO (2010) verwezen wordt, 2) het ook om een epidemiologische studie gaat betreffende astmatische kinderen, en 3) dezelfde waarde van 30 µg/m³ als kritische dosis naar boven komt.

Health Canada beschouwt de waarde van 30 µg/m³ als een 'effect concentratie (LOAEC) en past daarom een onzekerheidsfactor van 3 toe om tot een veilige waarde (~ NOAEC) te komen.

Op basis van POD (30 µg/m³) en AF 3 (LOAEC --> NOAEC) berekent Health Canada een RfC van 10 µg NO₂/m³. Dit wordt voor 'risk management purposes' opgetrokken tot een waarde van 20 µg/m³ voor de 'Proposed Residential Indoor Air Quality Guideline'. Een motivatie voor deze factor 2 ontbreekt.

ANSES (2013)

ANSES (2013) heeft in eerste instantie de WHO IAGQ voor NO₂ (WHO, 2010) onder de loep genomen. Echter, ANSES oordeelde dat de WHO IAQG voor chronische blootstelling aan NO₂ (nl. 40

⁹⁰ Conversie van ppm naar mg/m³ (bij 25°C en 1 atm): conversiefactor = MW/24,45 = 46,00/24,45; → 1 ppm = 1,88 mg/m³
Merk op dat de toegepaste conversie in bronnen licht kan afwijken van dit conversiegetal omwille van afrondingen, en/of conversiegetallen bij andere omstandigheden van temperatuur en druk

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor binnenmilieu: stikstofdioxide

$\mu\text{g NO}_2/\text{m}^3$) niet beschermend genoeg is omdat er bij deze waarde reeds een 20 % verhoogd risico is op respiratoire aandoeningen bij kinderen met astma.

ANSES heeft daarom zelf een analyse gedaan van alle beschikbare epidemiologische studies gepubliceerd tot en met 2012. ANSES identificeerde 16 studies, waarvan er 8 weerhouden werden omdat ze voldeden aan de kwaliteitscriteria van ANSES.

Op basis van deze 8 studies werd een NOAEL van $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ gekozen:, met de volgende argumentatie:

- in de 3 studies waar geen nadelige effecten werden waargenomen (Emenius et al. 2013; Magnus et al. 1998 en Esplugues et al, 2011) , de binnenluchtconcentraties lager lagen dan of gelijk aan $20 \mu\text{g NO}_2 /\text{m}^3$ (namelijk respectievelijk 13, 15 en $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$)
- 2 andere studies (Neas et al. 1991; Li et al, 2006) toonden aan dat het risico verhoogd was bij woningen waar de binnenluchtconcentratie $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ overschreed
- 3 andere studies (Garret et al, 1998; Belanger et al. 2003; Van Strien, 2014) toonden aan dat er een signifiante associatie was tussen NO_2 blootstelling en voorkomen van gezondheidseffecten bij asthmatische kinderen; en dit bij woningen uit de hoogste blootstellingklasse (boven $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

UBA(1998)

Bij de afleiding van de Duitse Richtwerte II voor binnenmilieu werd ook vertrokken van de NOAEL ($30 \mu\text{g}/\text{m}^3$) uit de Hasselblad studie (1992). Echter, UBA verhoogt deze waarde tot een waarde van $60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ als richtwaarde voor binnenmilieu. Deze verhoging met $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dient om rekening te houden met achtergrondconcentraties. op basis van woningen waar geen gekende NO_2 bronnen aanwezig zijn. Achtergrondconcentraties in woningen zonder gekende NO_2 bronnen bedragen volgens UBA (1998) $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Immers de NOAEL ($30 \mu\text{g}/\text{m}^3$) uit de de Hasselblad studie (1992) kan beschouwd worden als een verschil van $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ tussen woningen met en zonder NO_2 bron (kachel). Om dit te vertalen naar totale concentraties in NO_2 in de binnenlucht , worden achtergrondconcentraties ($30 \mu\text{g}/\text{m}^3$) dus opgeteld bij de LOAEL ($30 \mu\text{g}/\text{m}^3$), die extra bijdrage in binnenlucht door kachels, nl. $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$) voorstelt.

INDEX (2005)

Index bespreekt NO_2 en past in de risico-evaluatie zowel de Duitse richtwaarde $60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor lange termijn blootstelling als de EU Grenswaarde van $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$, zonder zelf expliciet de keuze te maken welke de meest geschikte waarde is als richtwaarde voor NO_2 in het binnenmilieu.

RIVM (2007; 2011)

De richtwaarde die RIVM hanteert voor buiten-en binnenlucht is gebaseerd op de EU Grenswaarde van $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (jaarlijks gemiddelde) (de Jong en Janssen, 2011 en Dusseldorp et al.,2007).

Vergelijking tussen instanties

Vermits WHO (2010), ANSES (2013), UBA (1998) en Health Canada (2015) specifiek NO_2 richtlijnen voor binnenlucht ontwikkeld hebben – in tegenstelling tot de EPA NAAQS die voor buitenlucht van toepassing is – wordt de voorkeur gegeven aan deze richtlijnen specifiek ontwikkeld voor het

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor binnenmilieu: stikstofdioxide

binnenmilieu. De EPA NAAQS data zijn bovendien enkel gebaseerd op Amerikaanse data, en zijn daarom mogelijk minder geschikt in de Vlaamse context.

Deze richtlijnen zijn bovendien gebaseerd op epidemiologische studies waarbij metingen (of benaderingen voor metingen) van NO₂ in **binnenlucht** gerelateerd werden aan voorkomen van gezondheidseffecten.

WHO (2010) en Health Canada (2015) baseren zich ongeveer op hetzelfde POD (WHO: 28 µg/m³; Health Canada: 30 µg/m³); bij deze concentratie blijkt er een verhoogd risico te zijn (20% verhoging) voor effecten op ademhaling (piepende luchtwegen) waargenomen.

WHO (2010) sommeert deze concentratie met de achtergrondconcentratie NO₂ (15 µg/m³), om tot een richtlijn van 40 µg/m³ (afronding van 43 µg/m³) te komen. Health Canada (2015) past geen achtergrondcorrectie toe, en beschouwt de waarde van 30 µg/m³ als een 'effect concentratie (LOAEC) en past daarom een onzekerheidsfactor van 3 toe om tot een veilige waarde (~ NOAEC) te komen. Op basis van POD (30 µg/m³) en AF 3 (LOAEC → NOAEC) berekent Health Canada een RfC van 10 µg NO₂/m³. Dit wordt voor 'risk management purposes' opgetrokken tot een waarde van 20 µg/m³ voor de 'Proposed Residential Indoor Air Quality Guideline'.

Ook UBA (1998) baseert zich op deze POD waarde (30 µg/m³), die als een LOAEL beschouwd kan worden; echter de argumentatie om deze waarde op te trekken tot 60 µg/m³ om rekening te houden met achtergrondconcentraties is vrij zwak onderbouwd, en in contrast met de lagere (en meer recente) achtergrondwaarde correctie van 15 µg/m³ zoals gehanteerd door WHO.

ANSES (2013) heeft op basis van de meta-analyse van verschillende studies een andere POD (NOAEL: 20 µg/m³ gehanteerd). Het voordeel van de benadering van ANSES is dat er vertrokken wordt van een NOAEL, hetgeen de meest geschikte basis is voor een richtwaarde voor binnenmilieukwaliteit.

Bij de keuze voor de waarde voorgesteld door WHO (2010), Health Canada (2015), ANSES (2013) of UBA (1998) worden de volgende overwegingen gemaakt:

- Voorkeur voor NOAEL als vertreksbasis voor een richtwaarde (dit was enkel het geval bij ANSES, 2013). Op deze manier wordt het gebruik van een beoordelingsfactor om een LOAEL naar een NOAEL om te rekenen vermeden.
- Onzekerheidsfactor 'risk management purposes'?

Noch in het protocol toetsingswaarden (De Brouwere en Cornelis, 2016), noch in de algemene principes voor het opstellen van een richtwaarde voor binnenmilieu (referentietaak 2015) wordt een onzekerheidsfactor voor risico-management (beleidsafwegingen en haalbaarheid) toegepast. Ook voor andere stoffen werd in het opstellen van binnenmilieurichtlijnen (WHO, 2010; Franse en Duitse binnenmilieurichtlijnen) geen factor voor voor risico-management. Een argumentatie voor de keuze voor factor 2 ontbreekt bovendien in de documentatie van Health Canada (2015)

Besluit

Omwille van de het voordeel dat ANSES (2013) vertrekt van een NOAEL in plaats van een LOAEL wordt voorkeur gegeven aan de richtwaarde opgesteld door ANSES (20 µg/m³).

Merk hierbij op dat deze waarde overeenkomt met de waarde van Health Canada (2015), hoewel bij deze afleiding een LOAEL werd gebruikt als POD en een onzekerheidsfactor voor risico management werd toegepast.

Merk hierbij op dat deze richtwaarde hoger ligt dan de Duitse RW I waarde voor chronische blootstelling aan NO₂ (RW I chronisch = 6 µg/m³). Deze waarde is afgeleid op basis van de RW II waarde (60 µg/m³) en een default factor van 10 voor omrekenen van RW II naar RW I. Echter, op basis van de NO₂-specifieke data blijkt dat de NOAEL en LOAEL voor NO₂ zeer dicht bij elkaar liggen en een factor 10 daarom weinig geschikt is.

Besluit: voorstel richtwaarde NO₂ binnenmilieu = 20 µg/m³ (chronisch) (basis: ANSES, 2013)

16.5.2. carcinogene effecten (diepte analyse)

niet van toepassing (zie 15.4)

16.5.3. Integratie: niet-carcinogene en carcinogene effecten

Besluit: voorstel richtwaarde NO₂ binnenmilieu = 20 µg/m³ (chronisch) (basis: ANSES, 2013)

16.6. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS INTERVENTIEWAARDEN

Algemene procedure: richtwaarde, vermenigvuldigd met de ratio LAOEL/NOAEL (zie algemene procedure afleiden interventiewaarde):

$$\text{interventiewaarde} = \text{richtwaarde} \times \frac{\text{LOAEL}}{\text{NOAEL}}$$

Richtwaarde = 20 µg/m³ (zie 3.5)

ANSES heeft geen LOAEL afgeleid op basis van hun analyse op de 8 weerhouden studies. Het is bijgevolg niet mogelijk om op basis van dezelfde dataset zowel een LOAEL als een NOAEL af te leiden.

Echter, de POD van de WHO (nl. 40 µg/m³) kan als een LOAEL beschouwd worden vermits er bij deze waarde reeds een 20 % verhoogd risico op ademhalingseffecten waargenomen was.

Kortom, deze LOAEL-gebaseerde waarde is daarom geschikt als basis voor een interventiewaarde;

Interventiewaarde = 40 µg/m³ (op basis van WHO IAQG die een LOAEL waarde is)

Merk hierbij op dat deze interventiewaarde in de buurt ligt van de Duitse RW I waarde voor chronische blootstelling aan NO₂ (RW II chronisch = 60 µg/m³).

Besluit: voorstel interventiewaarde binnenmilieu = 40 µg/m³ (chronisch) (basis: IAQG WHO, 2010)

LITERATUURLIJST

- ANSES. 2013. Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur. Le dioxyde d'azote. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Février 2013. Edition scientifique. 150p
- Belanger K, Beckett W, Triche E et al. 2003. Symptoms of wheeze and persistent cough in the first year of life: associations with indoor allergens, air contaminants, and maternal history of asthma. *American Journal of Epidemiology*, 158:195–202
- Bundesgesundhbl . 1998. Richtwerte für die Innenraumluft: Stickstoffdioxid. Vol 1: 9-12
- De Brouwere en Cornelis. 2016. Protocol for the selection of health-based reference values. VITO report 2016/MRG/R/0469
- De Jong en Janssen. 2011. Luchtnormen voor 31 prioritaire stoffen. Road-map Normstelling. RIVM rapport 601357003/2011.
- Dusseldorp A. et al. 2007. Health-based guideline values for the indoor environment. RIVM report 609021044/2007
- EC-JRC. 2005. The INDEX project - Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU, pp. 338.
- EG, 2008. Richtlijn 2008/50/EG betreffende de luchtkwaliteit en schonere lucht voor Europa, Publicatieblad van de Europese Unie.
- Emenius G, Pershagen G, Berglind N et al. 2003. NO₂ as a marker of air pollution, and recurrent wheezing in children: a nested case-control study within the BAMSE birth cohort. *Occupational and Environmental Medicine*, 60:876–881
- Esplugues A, Ballester F, Estarlich M et al. 2011. Outdoor, but not indoor, nitrogen dioxide exposure is associated with persistent cough during the first year of life. *Science of the total environment*, 409:4667-4673
- Garrett MH, Hooper MA, Hooper BM et Abramson MJ. 1998. Respiratory symptoms in children and indoor exposure to nitrogen dioxide and gas stoves. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 158:891–895
- Hasselblad V, Eddy DM, Kotchmar DJ. Synthesis of environmental evidence: nitrogen dioxide epidemiology studies. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 1992, 42:662–671
- Health Canada .2015. Residential Indoor Air Quality Guideline. Science Assessment Document.
- Li R, Weller E, Dockery DW, Neas LM et Spiegelman D 2006. Association of indoor nitrogen dioxide with respiratory symptoms in children: application of measurement error correction techniques to utilize data from multiple surrogates. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 16:342–350
- Magnus P, Nafstad P, Øie L et al. 1998. Exposure to nitrogen dioxide and the occurrence of bronchial obstruction in children below 2 years. *International Journal of Epidemiology*, 27:995–999
- Neas LM, Dockery DW, Ware JH, Spengler JD, Speizer FE et Ferris BG Jr 1991. Association of indoor nitrogen dioxide with respiratory symptoms and pulmonary function in children. *American Journal of Epidemiology*, 134:204–219
- Tolbert P.E., Klein M., Peel J.L., Sarnat S.E., Sarnat J.A.. (2007). Multipollutant modeling issues in a study of ambient air quality and emergency department visits in Atlanta. *J Expos Sci Environ Epidemiol*. 17(S2):S29-35.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor binnenmilieu: stikstofdioxide

US EPA, 2008. Integrated science assessment for oxides of nitrogen – health criteria (finalreport). Washington, DC, US Environmental Protection Agency, 2008 (EPA/600/R-08/071).

US EPA, 2015. Review of the Primary National Ambient Air Quality Air Standards for Nitrogen Dioxide: Risk and Exposure Assessment Planning Document.
https://www3.epa.gov/ttn/naaqs/standards/nox/s_nox_index.html

van Strien RT, Gent JF, Belanger K, Triche E, Bracken MB et Leaderer BP 2004. Exposure to NO₂ and nitrous acid and respiratory symptoms in the first year of life. *Epidemiology*, 15:471–478

WHO (2005) Air quality guidelines: global update 2005. Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe; 2006.

WHO (2010) WHO guidelines for indoor air quality - selected substances, Bonn, The WHO European Centre for Environment and Health.

17. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor styreen

Volgens format 'protocol selectie gezondheidkundige toetsingswaarden (De Brouwere & Cornelis, 2016):

17.1. BLOOTSTELLINGSSITUATIE

- » Vraagstelling: gezondheidkundige afleiding van richt- en interventiewaarde voor styreen in binnenlucht
- » Te gebruiken in generieke context; toe te passen op verschillende types binnenmilieus (woningen, scholen, openbare gebouwen,...); dus ook locaties waar gevoelige groepen kunnen aanwezig zijn

17.2. ALGEMENE INFORMATIE

Stof identificatie (naam, CAS nr)	Styreen (CAS nr 100-42-5)
Datum van afleiding	November 2016
Auteur	Katleen De Brouwere(VITO)
Reviewer	Lieve Geerts (VITO)
Blootstellingsduur – en route	Inhalatie, chronische blootstelling
Context voor het gebruik van de richtwaarde	Generieke context; te gebruiken bij evaluatie van styreenmetingen in het binnenmilieu

17.3. GETRAPPT NIVEAU VAN SELECTIE

'in-depth evaluation' werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (binnenmilieubesluit)

17.4. CLASSIFICATIE VAN CARCINOGENITEIT

Tabel 41: classificatie van carcinogeniteit voor styreen volgens IARC, US EPA, EU-GHS en NTP

Agentschap	Datum	Classificatie	Bron/hyperlink
IARC	2002	Groep 2B (Possibly carcinogenic to humans)	http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/atest_classif.php (Vol 82)
US EPA	2012	Geen evaluatie	https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/search/index.cfm?keyword=100-42-5
EU-GHS	2008 (CLP00/ATP06)	Niet ingedeeld als carcinogeen	https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/25673
NTP	14 th RoC (2016)	Reasonably anticipated to be a human carcinogen	http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/styrene.pdf

Styreen wordt door IARC en NTP (14th Edition RoC lijst⁹¹) als mogelijk carcinogeen beschouwd. De EU (CLP) en deelt styreen niet in als carcinogene stof.

⁹¹ November 2016

Conclusie: Inconsistente classificatie; styreen wordt door 2 instanties als mogelijk carcinogeen beschouwd; bijgevolg dient bij het afleiden van richt- en interventiewaarden zowel met niet-carcinogene als met carcinogene effecten rekening gehouden te worden.

17.5. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS RICHTWAARDEN

Onderzochte bronnen (primaire, secundaire en tertiaire bronnen uit protocol toetsingswaarden):

Primaire bronnen

WHO, Guidelines for Indoor Air Quality:

<http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2010/who-guidelines-for-indoor-air-quality-selected-pollutants>

WHO, Guidelines for Ambient Air Quality:

http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf

US EPA IRIS: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=104

ATSDR Minimal Risk Level (MRL) : <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/TP.asp?id=421&tid=74>

Resultaat: styreen komt niet aan bod in de richtlijnen voor binnenluchtkwaliteit van WHO (2010), maar wel in de richtlijnen voor buitenlucht van WHO (2000). US EPA heeft een RfC voor styreen afgeleid, en ook ATSDR heeft een MRL voor styreen opgesteld.

Secundaire bronnen

Cal EPA OEHHA Reference Exposure Level (REL) en unit risks:

<http://oehha.ca.gov/chemicals/styrene>

ANSES Valeur Toxicologique de Référence (VTR): <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-reference-vtr>

Health Canada : http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl1-lsp1/stryene/styrene-eng.pdf

Resultaat: OEHHA heeft een chronische REL afgeleid voor niet carcinogene effecten van styreen. Voor carcinogene effecten heeft Cal EPA OEHHA in 2016 styreen op de lijst geplaatst van stoffen die ze als carcinogeen beschouwen, maar voorlopig nog geen eenheidsrisico afgeleid. ANSES heeft geen VTR voor styreen afgeleid of geselecteerd. Health Canada heeft styreen op de 2nd priority lijst geplaatst, maar we vonden geen gezondheidskundige toetsingswaarde terug in hun rapport.

Tertiaire bronnen

Bijkomend werd als tertiaire bron ook de onderbouwing van de Franse binnenmilieunormen onderzocht. (<https://www.anses.fr/fr/system/files/ANSES-Ft-VGAlpublieesEN.pdf>)

Styreen kwam hier niet aan bod.

In Duitsland zijn er een Duitse Richtwaarden voor styreen in het binnenmilieu.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor styreen

(<http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/german-committee-on-indoor-guide-values>)

In het INDEX project (2005) wordt styreen vermeld:

http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_exs_02.pdf;

RIVM database: volgende bronnen vermelden styreen:

- Uit de RIVM bronnen die vermeld worden in het protocol toetsingswaarden:

<http://www.rivm.nl/rvs/Normen>;

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>: (Baars *et al.*, 2001)

- In het RIVM document 'binnenmilieuriichtlijnen'

http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2008/februari/Health_based_guideline_values_for_the_indoor_environment komt styreen ook aan bod.

17.5.1. Niet carcinogene effecten (in depth evaluation)

Tabel 42: overzicht van chronische richtwaarden styreen (binnenmilieu en buitenlucht) uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen

Instantie	Benaming	Waarde
WHO (2000)	Richtlijn buitenlucht	260 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (weekgemiddelde, gebaseerd op arbeidersblootstelling)
	Richtlijn buitenlucht	70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (30' gemiddelde, gebaseerd op de geurdrempel)
US EPA IRIS (1992)	RfC chronic	1 mg/m^3
ATSDR (2010)	MRL chronic	0,2 ppm (=850 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) ⁹²
OEHHA, 2000 (2008)	REL chronic	900 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
UBA (1998)	Richtwerte II	3 mg/m^3
	Richtwerte I	0,3 mg/m^3
INDEX (2005)	Exposure Limit	250 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
RIVM (2007)	Richtlijn binnenmilieu	900 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
EU-LCI (JRC, 2013)	LCI (Lowest Concentration of Interest)	250 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

WHO, 2000

Hoewel WHO erkent dat genotoxische effecten bij de mens zijn waargenomen bij relatief lage concentraties aan styreen, werden deze door WHO niet als kritische eindpunten beschouwd voor het ontwikkelen van een toetsingswaarde voor carcinogene effecten. WHO beperkt zich dan ook tot het afliden van een toetsingswaarde voor niet-carcinogene effecten (WHO, 2000).

Deze is gebaseerd op observaties van subtiele effecten bij blootgestelde arbeiders, zoals afname van de visueel-motorische accuraatheid en verbale leervaardigheid, en effecten op het kleurzicht dat zelfs bij lage concentraties (107–213 mg/m^3 (25–50 ppm)) werd vastgesteld in meerdere studies (Gobba, 1991 en 1993; Fallas, 1992; Chia, 1994; Eguchi, 1995). Vanuit het oogpunt van het voorzorgsprincipe neemt WHO de laagste waarde van dit interval (107 mg/m^3) als vertrekpunt voor het afliden van een richtwaarde voor buitenlucht. WHO past hierop de volgende veiligheidsfactoren toe om te komen tot een richtwaarde van 0,26 mg/m^3 als weekgemiddelde:

- Conversie van arbeidersblootstelling → continue blootstelling: factor 4,2
- Intraspeciesvariatie: factor 10
- LOAEL → NOAEL: factor 10
- Niet afgeronde waarde = 0,25476 mg/m^3

Volgens WHO biedt deze concentratie (0,26 mg/m^3) voldoende bescherming tegen de neurologische effecten tijdens de ontwikkeling, die werden gezien in dierproeven.

WHO stelt dat de richtwaarde voor luchtkwaliteit ook zou kunnen gebaseerd worden op de geurdrempel van styreen. Dit betekent dat de piekconcentraties in buitenlucht beneden de geurdetectielimiet van 70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (30' gemiddelde) moeten blijven (WHO, 2000).

⁹² Conversiefactor: $\text{ppm} \times \text{MW}/24,45 = \text{mg}/\text{m}^3$; $\rightarrow 0,2 \text{ ppm} \times 104/24,45 = 0,85 \text{ mg}/\text{m}^3$

US EPA IRIS, 1992

US EPA IRIS (1992) baseert de afleiding van de chronische RfC (1 mg/m³) op de studie van Mutti et al. (1984) waarbij arbeiders gedurende gemiddeld 8,6 jaar beroepsmatig blootgesteld werden aan styreen. Deze auteurs schatten dat de arbeiders blootgesteld werden aan 10-300 ppm styreen (daggemiddelde waarden). Deze luchtconcentraties werden geschat op basis van metaboliëten van styreen gemeten in urine van de arbeiders, en terugrekening naar luchtconcentraties aan de hand van het logaritmisches model van Guillemin et al. (1982). Op de blootgestelde arbeiders en een controle groep werd een batterij van neuro-psychologische testen uitgevoerd, zoals metingen van reactiesnelheid, geheugen- en intellectuele functies. Correlaties tussen concentraties styreen-metaboliëten in urine en testresultaten gaven aan dat er een duidelijke dosis-respons relatie was voor tenminste 3 van de acht testen. Hieruit werd een NOAEL waarde van 22 ppm (= 93 mg/m³) styreen in lucht afgeleid.

Deze NOAEL werd omgerekend tot een NOAEL_{adj HEC}, rekening houdend met het verschil in blootstellingsduur (5/7 dagen; 8h/24h) en ademhalingsvolume tussen (10m³ gedurende 8h vs. 20 m³ gedurende 24h) tussen arbeiders en algemene bevolking. De resulterende NOAEL_{adj HEC} bedraagt 34 mg/m³.

Hierop werden vervolgens drie onzekerheidsfactoren toegepast:

- Factor 3 voor onvolledigheid van de beschikbare gegevens, omdat er geen gegevens zijn in verband met effecten op het ademhalingsstelsel
- Factor 3 voor intraspecies variabiliteit. Hier werd dus afgeweken van de standaard factor 10 voor intraspecies variabiliteit omdat de laagste grens van het 95 % betrouwbaarheidsinterval gebruikt werd bij omrekenen van de urine-concentraties naar luchtconcentraties. De factor 3 werd ook verdedigd omdat gebruik gemaakt werd van concentraties in urine. Dergelijke biologische indices houden reeds inherent rekening met verschillen in farmacokinetiek en ademhalingsnelheid tussen verschillende individuen.
- Factor 3 voor extrapolatie van een subchronische studie (8,6 jaar) naar chronische duur

De totale onzekerheidsfactor van 27 (afgerond naar 30), toegepast op de NOAEL_{adj HEC} van 34 mg/m³ resulteert in een RfC van 1 mg/m³.

ATSDR (2010)

ATSDR baseert zich op de meta-analyse van Benignus et al. (2005), die data van verschillende beroepsblootstellingstudies van styreen heeft geanalyseerd. De meest gevoelige eindpunten waren milde neurologische effecten, nl. kleurzicht (in de studies van Campagna et al. 1996; Eguchi et al. 1995; Gobba et al. 1991; Gong et al. 2002; Kishi et al. 2001) en reactietijd (Jegaden et al. 1993; Mutti et al. 1984a; Triebig et al. 1989; Tsai and Chen 1996).

Benignus et al. (2005) heeft de blootstellings- en effect data van de verschillende studies samengezet in één metadatabase, en op basis van deze metadatabase een dosis-respons model ontwikkeld. Op basis van regressie-vergelijkingen besloot Benignus et al. (2005) dat een blootstellingsniveau van 20 ppm styreen resulteert in een stijging van 6,5 % reactietijd en een daling van 2,23 % in CCl (index voor kleurzicht). Benignus et al. (2005) beschouwt deze waarde van 20 ppm (= 93 mg/m³) als LOAEL voor neurologische effecten.

Deze LOAEL werd als een minimale LOAEL beschouwd, omdat de veranderingen in kleurzicht reversibel waren, en daarom werd een onzekerheidsfactor van 3 voor extrapolatie van LOAEL naar NOAEL toegepast.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor styreen

Factor 10 werd gehanteerd om rekening te houden met intraspecies variabiliteit.

Er werd een conversiefactor van 4,2 toegepast om intermitterende blootstelling bij arbeiders (5d/week en 8h/dag) om te rekenen naar continue blootstelling.

Kortom, de MRL werd berekend als:

$MRL = NOAEL / AF_{LOAEL} \rightarrow NOAEL / AF_{intraspecies} / MF_{continue\ blootstelling} = 20\text{ ppm} / 3/10/4,2 = 0,15\text{ ppm} \rightarrow$
afgerond tot 0,2 ppm.

OEHHA, 2000

Cal EPA (OEHHA) leidde een chronische REL af van 900 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (OEHHA, 2000).

OEHHA baseert zijn REL waarde op de studie van Mutti et al. (1984). De data van Mutti et al. (1984) werden door OEHHA gebruikt in een benchmark concentratie model. Dit resulteerde in een $MBC_{0,5}$ waarde van 1,7 ppm styreen. De $MBC_{0.5}$ waarde is de ondergrens van het 95 % betrouwbaarheidsinterval van de dosis waarbij een daling van 5 % in respons voorspeld wordt ten opzichte van de referentiesituatie.

Factor 3 werd gehanteerd om rekening te houden met intraspecies variabiliteit.

Er werd een conversiefactor van 2,8 toegepast om intermitterende blootstelling bij arbeiders (5d/week en ademhalingsvolume van 10 m^3 versus 20 m^3) om te rekenen naar continue blootstelling.

Kortom, de MRL werd berekend als:

$MRL = BMC_{0,5} / AF_{intraspecies} / MF_{continue\ blootstelling} = 1,7\text{ ppm} / 3/2,8 = 0,20\text{ ppm}$

UBA (1998)

UBA baseert zich de studie van Chia et al. (1994) waarin het kleurzicht bij arbeiders die blootgesteld werden aan lage concentraties styreen onderzocht werden. Op basis van deze studie werd een LOAEL waarde van 34 mg/m^3 voor kleurzicht afgeleid.

Factor 5 werd gehanteerd om de beroepsblootstelling om te rekenen naar continue blootstelling.

Factor 10 werd gehanteerd om rekening te houden met intraspecies variabiliteit. Bovenop werd een extra factor 2 gebruikt om rekening te houden met gevoeligheid bij kinderen.

Vermenigvuldigen van de totale onzekerheidsfactor (100) met de LOAEL, leidde tot een richtwaarde II van 300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

INDEX (2005)

INDEX baseert zich volledig op de afleiding van WHO (2000) voor styreen in buitenlucht, zowel voor de keuze van de sleutelstudie, kritische effect als onzekerheidsfactoren.

Er is enkel een klein verschil wat betreft afronding (250 versus 260 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

RIVM (2007) (Dusseldorp et al. 2007)

De richtlijn voor styreen in het binnenmilieu in Nederland is gebaseerd op Baars et al. (2001), die de toxicologie van styreen bestudeerde in het kader van normen voor bodemkwaliteit.

Baars et al. (2001) vermelden dat lichte effecten op het centraal zenuwstelsel werden waargenomen bij arbeiders die beroepsmatig blootgesteld werden aan 107 mg/m^3 styreen gedurende verschillende jaren. Baars et al. (2001) vermelden hierbij niet expliciet de referentie van hun sleutelstudie; vermoedelijk is dit een van de studies die besproken werd door WHO (2000).

Na omrekenen tot continue blootstelling (26 mg/m^3), en toepassen van een onzekerheidsfactor van 3 voor het gebruik voor LOAEL ipv een NOAEL (factor 3 omwille van minimale effecten) en een factor 10 voor intra-individuele variatie werd een richtlijn van 900 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ styreen bekomen.

EU-LCI (JRC, 2013)

De afleiding van de EU-LCI waarde ($250 \mu\text{g}/\text{m}^3$) is vrij beknopt beschreven in het ECA 29 rapport (2013), maar brengt wel enkele nieuwe elementen in vergelijking met de hoger beschreven bronnen: hierin wordt verwezen naar een Zweeds consensus rapport (Montelius, 2010) die beschrijft dat genotoxische effecten (chromosonale afwijkingen, micronuclei, DNA schade) geobserveerd werden in beroepsblootstelling bij niveaus vanaf 10 ppm styreen. Hiervoor verwijst het ECA 29 rapport (2013) naar enkele recente studies: Hanova 2011; Laffon 2001; Migliore 2006; Teixeira 2010; Wongvijitsuk 2011.

Volgens het ECA 29 rapport treden effecten op kleurzichten reactietijd op vanaf gelijkaardige niveaus.

Kortom, volgens JRC (2013) is er niet één typische sleutelstudie het best geschikt, maar zijn er verschillende arbeidsblootstellingstudies die effecten tonen vanaf hetzelfde niveau (10 ppm). JRC (2013) past een totale onzekerheidsfactor van 189 toe, bestaande uit:

- AF 4,2 voor vertalen van intermittente naar continue blootstelling (5dagen/week; 8h/dag)
- AF 3 voor onzekerheid van dosis-respons relatie
- AF 3 voor ernst van effecten
- AF 5 voor intraspecies variabiliteit

Dit resulteert in: $10 \text{ ppm}/189 = 225 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Deze waarde werd afgerond tot $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Discussie

De verschillende bronnen zijn het eens over het kritisch effect, nl. neurologische effecten (kleurzicht en reactietijd). Ook de drempelwaardes gehanteerd voor deze effecten liggen in dezelfde buurt, nl. 20 ppm (WHO, US EPA, ATSDR). JRC (2013) hanteert een iets lagere LOAEL (10 ppm) terwijl UBA (1998) een hogere LOAEL hanteert. UBA wordt niet weerhouden omdat ze niet de meest recente studies in rekening houden, en daardoor waarschijnlijk tot een (te) hoge LOAEL komen.

We verkiezen om niet de waarden van OEHHA (2000) en US EPA (1992) te hanteren, omdat die slechts gebaseerd is op één studie (Mutti et., 1984), terwijl er na de publicatie van Mutti et al. (1984) nog belangrijke studies zijn gepubliceerd, over gevoeligere eindpunten dan deze bestudeerd door Mutti et al. (1984), nl. effecten op kleurzicht.

De verschillen tussen WHO en ATSDR liggen voornamelijk in de keuze voor de onzekerheidsfactoren. Daar waar WHO een factor 10 hanteert voor de conversie van een LOAEL naar een NOAEL, hanteert ATSDR slechts een factor 3 omdat het gaat om milde, minimale en reversibele effecten.

Op zich zou een factor 3 inderdaad voldoende zijn als het gaat om enkel milde, minimale en reversibele effecten. Echter, styreen blijkt ook mogelijks carcinogeen te zijn, en recente studies (geciteerd in JRC, 2013) tonen aan dat genotoxische effecten (chromosomale afwijkingen, micronuclei, DNA schade) geobserveerd werden in beroepsblootstelling bij niveaus van 10 ppm styreen. Om deze reden verkiezen we richtwaarde die gebaseerd is op de hogere onzekerheidsfactoren (WHO,2001) te selecteren als basis voor de richt-en interventiewaarde voor styreen in het Vlaams binnenmilieu.

De waarde van WHO (2000) ($260 \mu\text{g}/\text{m}^3$) wordt ook ondersteund door de EU-LCI waarde ($250 \mu\text{g}/\text{m}^3$) die vrij gelijkaardig is, maar enkele nieuwere studies in verband met genotoxiciteit meeneemt.

We verkiezen echter de waarde van WHO (2000) en niet deze van JRC (2013), omdat de beschrijving van JRC (2013) zeer beknopt is, en niet de afleiding (zoals keuze point of departure) iets te summier beschreven is.

Besluit:voorstel richtwaarde styreen binnenmilieu = 260 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (chronisch) (basis: WHO, 2000)

17.5.2. Carcinogene effecten (in depth evaluation)

WHO, JRC en OEHHA beschrijven dat genotoxische effecten bij de mens zijn waargenomen bij relatief lage concentraties aan styreen bij de mens. Echter, geen enkele instantie heeft tot nu toe een eenheidsrisico afgeleid, en WHO stelt dat genotoxische effecten niet het meest gevoelig eindpunt is voor styreen.

In de keuze van de richtwaarde (17.5.1) hebben we enigszins rekening gehouden met het genotoxisch karakter van styreen door te kiezen voor de toetsingswaarde waar vrij hoge onzekerheidsfactoren werden gehanteerd.

17.5.3. Integratie: niet-carcinogene en carcinogene effecten

Besluit:voorstel richtwaarde styreen binnenmilieu = 260 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (chronisch) (basis: WHO, 2000)

17.6. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS INTERVENTIEWAARDEN

Procedure: richtwaarde, vermenigvuldigd met de ratio LAOEL/NOAEL (zie algemene procedure afleiden interventiewaarde):

Bij de sleutelstudie van WHO (2000) werd geen NOAEL vermeld. Er werd een onzekerheidsfactor van 10 toegepast voor het omrekenen van de LOAEL naar de NOAEL. Hier kan dus deze factor in omgekeerde richting toegepast worden:

Niet afgeronde richtwaarde = 254,76 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Ratio LOAEL/NOAEL : 10 (schatting op basis van toegepaste onzekerheidsfactor bij berekenen van de WHO richtlijn van 260 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)

$$\text{interventiewaarde} = \text{richtwaarde} \times \frac{\text{LOAEC}}{\text{NOAEC}} = 254,76 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 10 = 2547,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

- Afgeronde waarde: 2500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Besluit:voorstel interventiewaarde styreen binnenmilieu = 2500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (chronisch) (basis: voorstel richtwaarde)

LITERATUURLIJST

- ATSDR. 2010. Toxicological profile for styrene. 283 p.
- Baars et al. 2001. Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM report 711701 025.
- Benignus VA, Geller AM, Boyes WK, et al. 2005. Human neurobehavioral effects of long-term exposure to styrene: A meta-analysis. *Environ Health Perspect* 113:532-538.
- Bundesgesundhbl. 9. 1998. Richtwerte für die Innenraumluft: Styrol. P 392- 398
- Campagna D, Gobba F, Mergler D, et al. 1996. Color vision loss among styrene-exposed workers neurotoxicological threshold assessment. *Neurotoxicology* 17(2):367-373.
- Chia et al. 1994.. Impairment of colour vision among workers exposed to low concentrations of styrene. *American journal of industrial medicine*, 26: 481–488.
- De Brouwere en Cornelis. 2016. Protocol for the selection of health-based reference values. VITO report 2016/MRG/R/0469
- De Jong en Janssen. 2011. Luchtnormen voor 31 prioritaire stoffen. Road-map Normstelling. RIVM rapport 601357003/2011.
- Dusseldorp A. et al. 2007. Health-based guideline values for the indoor environment. RIVM report 609021044/2007
- EC-JRC. 2005. The INDEX project - Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU, pp. 338.
- Eguchi et al., 1995. Impaired colour discrimination among workers exposed to styrene: relevance to a urinary metabolite. *Occupational and environmental medicine*, 52: 534–538 (1995).
- Eguchi T, Kishi R, Harabuchi I, et al. 1995. Impaired colour discrimination among workers exposed to styrene: Relevance of a urinary metabolite. *Occup Environ Med* 52:534-538
- Fallas et al. 1992. Subclinical impairment of colour vision amongworkers exposed to styrene. *British journal of industrial medicine*,49: 679–682.
- Gobba et al. 1991. Acquired dyschromatopsia among styrene-exposedworkers. *Journal of occupational medicine*, 33: 761–765 .
- Gobba F, Galassi C, Imbriani M, et al. 1991. Acquired dyschromatopsia among styrene-exposed workers (Comment in: *J Occup Med* 34(5):563-564). *J Occup Med* 33(7):761-765.
- Gong YY, Kishi R, Katakura Y, et al. 2002. Relation between colour vision loss and occupational styrene exposure level. *Occup Environ Med* 59(12):824-829.
- Guillemin, M.P., and M. Berode. 1988. Biological monitoring of styrene: A review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 49(10): 497-505.
- Hanova M, Vodickova L, et al. 2011. DNA damage, DNA repair rates and mRNA expression levels of cell cycle genes (TP53, p21(CDKN1A), BCL2 and BAX) with respect to occupational exposure to styrene. *Carcinogenesis* 32:74-79.
- Jegaden D, Amann D, Simon JF, et al. 1993. Study of the neurobehavioural toxicity of styrene at low levels of exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 64(7):527-531
- JRC. 2013. European Collaborative Action Urban Air, Indoor Environment and Human Exposure. Report No 29. Harmonization framework for health based evaluation of indoor emissions from construction products in the European Union using the EU-LCI concept. EUR 26168 EN
- Kishi R, Eguchi T, Yuasa J, et al. 2001. Effects of low-level occupational exposure to styrene on color vision: Dose relation with a urinary metabolite. *Environ Res* 85(1):25-30.

- Laffon B, Pasaro E, Mendez J (2001). Genotoxic effects of styrene-7,8-oxide in human white blood cells: comet assay in relation to the induction of sister-chromatid exchanges and micronuclei. *Mutat Res* 491:163-172.
- Migliore L, Naccarati A, et al 2006. Cytogenetic biomarkers, urinary metabolites and metabolic gene polymorphisms in workers exposed to styrene. *Pharmacogenet Genomics* 16:87-99.
- Montelius J, et al. 2010. Swedish Criteria Group for Occupational Standards. Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. XXX. *Arbete och Hälsa* 44(5):1-124. University of Gothenburg, Sweden.
- Mutti et al. 1984. Exposure–effect and exposure–response relationships between occupational exposure to styrene and neuropsychological functions. *American journal of industrial medicine*, 5: 275–286.
- Teixeira JP, Gaspar J, et al. Farmer P 2010. Cytogenetic and DNA damage on workers exposed to styrene. *Mutagenesis* 25:617-621.
- Triebig G, Lehl S, Weltle D, et al. 1989. Clinical and neurobehavioral study of the acute and chronic neurotoxicity of styrene. *Br J Ind Med* 46:799-804.
- Tsai SP, Chen JD. 1996. Neurobehavioural effects of occupational exposure to low-level styrene. *Neurotoxicol Teratol* 18(4):463-469
- US EPA. 1992. Integrated Risk Information System. Chemical Assessment Summary.
- WHO (2000) Air Quality Guidelines for Europe WHO Regional Publications, European Series.
- WHO (2005) Air quality guidelines: global update 2005. Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe; 2006.
- WHO (2010) WHO guidelines for indoor air quality - selected substances, Bonn, The WHO European Centre for Environment and Health.
- Wongvijitsuk S, Navasumrit P, et al. 2011. Low level occupational exposure to styrene: Its effects on DNA damage and DNA Repair. *Int J Hyg Environ Health* 214: 127–137.

18. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Tetrachloorethyleen

Volgens format 'protocol selectie gezondheidkundige toetsingswaarden (De Brouwere en Cornelis, 2016):

18.1. BLOOTSTELLINGSSITUATIE

- » Vraagstelling: gezondheidkundige afleiding van richt – en interventiewaarde voor tetrachloorethyleen in binnenlucht
- » Te gebruiken in generieke context; toe te passen op verschillende types binnenmilieus (woningen, scholen, openbare gebouwen,...); dus ook locaties waar gevoelige groepen kunnen aanwezig zijn

18.2. ALGEMENE INFORMATIE

Stof identificatie (naam, CAS nr)	Tetrachloorethyleen (CAS nr 127-18-4)
Datum van afleiding	Oktober 2016
Auteur	Mirja Van Holderbeke (VITO)
Reviewer	Lieve Geerts (VITO)
Blootstellingsduur – en route	Inhalatie, chronische blootstelling
Context voor het gebruik van de richtwaarde	Generieke context; te gebruiken bij evaluatie van tetrachloorethyleenmetingen in het binnenmilieu

18.3. GETRAPPT NIVEAU VAN SELECTIE

'in-depth evaluation' werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (binnenmilieubesluit)

18.4. CLASSIFICATIE VAN CARCINOGENITEIT

Tetrachloorethyleen wordt door de EU-CLP, IARC, US-EPA (IRIS) en NTP (14th Edition RoC lijst⁹³) als vermoedelijk carcinogeen beschouwd (Tabel 43).

⁹³ November 2016

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Tetrachloorethyleen

Tabel 43: classificatie van carcinogeniteit voor tetrachloorethyleen volgens IARC, US EPA, EU-CLP en NTP

Agentschap	Datum	Classificatie	Bron/hyperlink
IARC	2014	Group 2A Probably carcinogenic to humans	http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classification.php (Sup 7, 63, 106)
US EPA	2012	Likely to be carcinogenic in humans	https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=106
EU-GHS	2008 (CLP00)	Carc. 2: (H351) suspected carcinogen	https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/clinventory-database/-/discli/details/118129
NTP	14 th RoC (2016)	Reasonably anticipated to be a human carcinogen	http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/tetrachloroethylene.pdf

Consistente classificatie door de 4 instanties.

Conclusie: toetsingswaarden afleiden zodanig dat rekening gehouden wordt met:

- Carcinogene effecten;
- Niet- carcinogene effecten.

18.5. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS RICHTWAARDEN

Onderzochte bronnen (primaire, secundaire en tertiaire bronnen uit protocol toetsingswaarden):

Primaire bronnen

WHO / Guidelines for Indoor Air Quality:

<http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2010/who-guidelines-for-indoor-air-quality-selected-pollutants>

US EPA IRIS: www.epa.gov/iris

ATSDR MRL: <http://www.atsdr.cdc.gov/mrls/mrlolist.asp#39tag>

Resultaat: tetrachloorethyleen komt aan bod in de buitenluchtkwaliteitsrichtlijnen van WHO (2010). US-EPA heeft een chronische limietwaarde voor niet carcinogene effecten en een eenheidsrisico voor carcinogene effecten afgeleid. ATSDR heeft een voorstel voor een chronische MRL gepubliceerd.

Secundaire bronnen

Cal EPA OEHHA (REL en unit risks): <http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp>

ANSES VTR: <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-référence-vtr>

Health Canada : <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php>

Resultaat: Zowel Cal EPA OEHHA als Health Canada hebben een chronische toetsingswaarde afgeleid voor niet carcinogene effecten van tetrachloorethyleen; Cal EPA OEHHA heeft bovendien een eenheidsrisico voor carcinogene effecten afgeleid.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Tetrachloorethyleen

Tertiaire bronnen

Bijkomend werd als tertiaire bron ook de onderbouwing van de Franse binnenmilieunormen (IAQG) onderzocht: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANSES-Ft-VGAIpublieesEN.pdf>
Voor tetrachloorethyleen heeft ANSES een acute en chronische limiet afgeleid voor het binnenmilieu.

Duitsland: tetrachloorethyleen staat niet op de lijst van RW I & II waarden:

<http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/german-committee-on-indoor-guide-values>

In het INDEX project (2005) wordt tetrachloorethyleen vermeld, maar er wordt geen toetsingswaarde afgeleid:

http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_exs_02.pdf:

RIVM database: volgende bronnen vermelden tetrachloorethyleen:

- Uit de RIVM bronnen die vermeld worden in het protocol toetsingswaarden:

<http://www.rivm.nl/rvs/Normen>:

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>: (Baars *et al.*, 2001): neen

- In het RIVM document 'binnenmilieurichtlijnen'

http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2008/februari/Health_based_guide_line_values_for_the_indoor_environment

18.5.1. Niet carcinogene effecten (in depth evaluation)

In Tabel 44 wordt een overzicht gegeven van de toetsingswaarden voor tetrachloorethyleen in binnen- en buitenmilieu, gebaseerd op niet-carcinogene effecten.

Tabel 44: overzicht van niet-carcinogene toetsingswaarden voor intermediaire en chronische blootstelling aan tetrachloorethyleen (uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen)

Instantie	Benaming	Waarde
WHO (2010)	IAQG, jaargemiddelde	1380 µg/m ³
ATSDR (2014b) draft	MRL, chronisch	0,006 ppm
EPA IRIS (2012)	RfC, chronisch	40 µg/m ³
Cal EPA (OEHHA, 1991)	REL, chronisch	35 µg/m ³
ANSES (2010)	Korte termijn VGAI ⁹⁴ : 1-14 dagen	1380 µg/m ³
	Chronische VGAI: >1 jaar	250 µg/m ³
Health Canada (1996)	Tolerable concentration	360 µg/m ³
Nederland (RIVM, 2007; 2011)	Binnenlucht (maximum permissible risk: MPR), jaargemiddelde	250 µg/m ³
Nederland (RIVM, 2011)	Buitenlucht: verwaarloosbaar risiconiveau	2,5 µg/m ³
Nederland RIVM (Baars <i>et al.</i> , 2001)	Buitenlucht: Toelaatbare Concentratie in Lucht (TCL)	250 µg/m ³

⁹⁴ Valeur guide de qualité d'air intérieur

Verscheidende instanties (WHO (2010), ATSDR (2014a) – *draft* rapport, EPA IRIS (2012) en Anses (2010) bespreken uitvoerig de schat aan studies waarin het effect van tetrachloorethyleen op de gezondheid bij de mens bestudeerd werd, en dit zowel voor acute als chronische blootstelling. California Department of Health Services (1991) heeft een chronische REL van $35 \mu\text{g}/\text{m}^3$ afgeleid in 1991, het onderbouwingsdocument is niet beschikbaar via de website. Health Canada (1996) vermeldt een Tolerable Concentration van $360 \mu\text{g}/\text{m}^3$ waarvan wordt aangenomen dat een persoon hieraan continu kan worden blootgesteld gedurende zijn leven zonder schadelijk effect, het onderbouwingsdocument is evenmin beschikbaar.

De resulterende toetsingswaarden opgesteld door de verschillende instanties liggen vrij ver uiteen met aan de ene kant $360 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Health Canada (1996); levenslang) als hoogste waarde, en aan de andere kant van het spectrum 35 en $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (resp. California Department of Health Services (1991), ATSDR (2014a) en EPA IRIS (2012)). WHO (2010) en eerder ook WHO (2000) heeft een Indoor Air Quality Guideline (IAQG) van $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$ afgeleid. De chronische MRL van ATSDR (1997) is $280 \mu\text{g}/\text{m}^3$, het voorstel in het *draft* document ATSDR (2014a) is $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Anses (2010) kiest na een grondige studie voor de afleiding van WHO (2000), welke dezelfde IAQG geeft als WHO (2010), namelijk $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$. WHO (2010), ATSDR (2014a) en EPA IRIS (2012) waren nog niet beschikbaar tijdens de evaluatie van ANSES.

Niet-kanker effecten die aan tetrachloorethyleen toegewezen worden zijn onder andere neurotoxiciteit, niertoxiciteit, levertoxiciteit, immunotoxiciteit en hematologische toxiciteit, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

De verschillende instanties baseren hun afleiding niet altijd op hetzelfde kritische effect: WHO (2010) baseert zich op effecten op de nieren en neurologische effecten, California Department of Health Services (1991) en Anses (2010) op effecten op de nieren en het spijsverteringsstelsel (lever), ATSDR (2014a) en EPA IRIS (2012) op neurologische effecten zoals verandering in kleurenzicht (EPA IRIS (2012), ATSDR (2014a)), cognitieve effecten en effecten op het reactievermogen (EPA IRIS (2012)).

Zowel WHO (2010), ATSDR (2014a) als EPA IRIS (2012) baseren zich voor hun afleiding op chronische beroepsblootstelling studies betreffende werknemers in de droogkuissector en wasserijen. WHO (2010) kiest voor de studies van Mutti *et al.* (1992) en Ferroni *et al.* (1992) als kritische effect studies. Mutti *et al.* (1992) heeft 50 (merendeel vrouwelijke) werknemers in de droogkuisindustrie en strijksector onderzocht die gedurende 10 jaar blootgesteld waren aan tetrachloorethyleen, samen met een niet blootgestelde controlegroep van 50 bloeddonoren. Deze studie toont nadelige effecten aan op de nieren van beroepshalve blootgestelde arbeiders. De LOAEL uit deze studie bedroeg $102 \text{ mg}/\text{m}^3$ (mediaan van de gemeten concentraties tetrachloorethyleen in de lucht). De LOAEL werd herleid tot een continue blootstelling door te delen door $168/40$ (5/7 dagen, 8/24 uren), een onzekerheidsfactor 10 voor gebruik van de LOAEL en een factor 10 voor intraspeciesverschillen. Hieruit leidt WHO (reeds in WHO (2000)) een richtwaarde af van $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Deze richtwaarde wordt overgenomen voor tetrachloorethyleen in binnenhuislucht (WHO, 2010). In 2006 leidt WHO een richtwaarde af van $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ op basis van een studie bij arbeiders, met neurotoxiciteit als kritisch eindpunt. De 2de sleutelstudie in WHO (2010), Ferroni *et al.* (1992), beschrijft de nadelige neurologische effecten (reactietijd) bij 60 vrouwelijke werknemers uit de droogkuisindustrie die gedurende 10,6 jaar blootgesteld werden aan gemiddeld 15 ppm tetrachloorethyleen en 30 niet blootgestelde vrouwelijke werknemers als controlegroep. De LOAEL uit deze studie bedroeg $103 \text{ mg}/\text{m}^3$, en een chronische inhalatie MRL van $280 \mu\text{g}/\text{m}^3$ werd door ATSDR (1997) hiervoor afgeleid (WHO, 2010).

EPA IRIS (2012) en het *draft* rapport ATSDR (2014a) kiezen beide voor de studie van Cavalleri *et al.* (1994) als sleutelstudie met als kritisch effect een verandering van de visuele functies (kleurenzicht).

In deze studie werden 35 voltijdse werknemers (33 vrouwen, 2 mannen – gemiddeld 8,8 jaar blootgesteld) uit de droogkuisindustrie (22 droogkuis en 13 strijk) en een controlegroep van 35 arbeiders welke beroepsmatig niet blootgesteld werden aan solventen of neurotoxische chemische stoffen geselecteerd. De selectie van beide groepen gebeurde op basis van vragenlijsten waarin onder andere gepeild werd naar de gezondheidsstatus, gebruik van solventen (hobby en werk), drankgebruik, roken en gebruik van medicatie zodat een zo goed mogelijke overeenkomst kon gevonden worden tussen het gedrag van de blootgestelde en de niet blootgestelde arbeider. De LOAEL uit deze studie bedroeg 7,3 ppm (door EPA IRIS (2012) en ATSDR (2014a) herleid tot een continue blootstelling van 1,7 ppm, 15 mg/m³, rekening houdend met een werkweek van 5 dagen en 8 uren werken per dag). EPA IRIS (2012) en ATSDR (2014a) hebben hierop onzekerheidsfactoren toegepast van 10 voor gebruik van de LOAEL en 10 voor intraspeciesverschillen. ATSDR (2014a) hanteert nog een bijkomende onzekerheidsfactor van 3 voor database onzekerheid (onvoldoende informatie over mogelijk lage dosis effecten op het immuunsysteem), terwijl EPA IRIS (2012) een bijkomende onzekerheidsfactor van 10 hanteert om de database onzekerheid op neurologische en immunologische effecten op te vangen. EPA IRIS (2012) heeft aldus een richtwaarde afgeleid van 15 µg/m³, en ATSDR (2014a) van 0,006 ppm (= 41 µg/m³; 1 ppm = 6,78 mg/m³ bij 25 °C). Het draft rapport van ATSDR (2014a) beschouwt eveneens de opvolgstudie van Cavalleri *et al.* (1994), Gobba *et al.* (1998), waarin gesteld wordt dat bij werknemers die nog meer blootgesteld werden aan tetrachloorethyleen gedurende de laatste 2 jaren een bijkomende vermindering in kleurenzicht geobserveerd werd, terwijl bij werknemers die minder blootgesteld werden gedurende de laatste 2 jaren geen verandering in kleurenzicht geobserveerd werd.

EPA IRIS (2012) vermeldt nog een tweede sleutelstudie, deze van Echeverria *et al.* (1995) waarbij de kritische eindpunten cognitieve veranderingen en reactietijd zijn. Echeverria *et al.* (1995) hebben 65 arbeiders en bedienden (35 mannen en 30 vrouwen) uit de droogkuisindustrie onderzocht, verdeeld in groepen van lage (gemiddeld 11 of 0,5 ppm voor respectievelijk natte en droge reiniging), gemiddelde (gemiddeld 23 of 10 ppm voor respectievelijk natte en droge reiniging) en hoge (gemiddeld 41 of 11 ppm voor respectievelijk natte en droge reiniging) blootstelling. De werknemers waren gemiddeld 2,1 (lage blootstelling), 3,9 (gemiddelde blootstelling) en 14,6 (hoge blootstelling) jaren in dienst. De auteurs hadden geen controlegroep die niet blootgesteld was. Ze observeerden een statistisch significante daling op testen van visueel-ruimtelijk geheugen, wanneer de werknemers onderhevig aan een hoge blootstelling vergeleken werden met werknemers die slechts weinig blootgesteld werden. De LOAEL uit deze studie bedroeg 23 ppm (door EPA IRIS (2012) herleid tot een continue blootstelling van 56 mg/m³ of 8 ppm, rekening houdend met een werkweek van 5 dagen en 8 uren werken per dag). EPA IRIS (2012) hanteert hierop volgende onzekerheidsfactoren: 10 voor gebruik van LOAEL, 10 voor intraspeciesverschillen en 10 om de database onzekerheid op neurologische en immunologische effecten op te vangen. Hieruit heeft EPA IRIS (2012) een richtwaarde afgeleid van 55 µg/m³, welke samengevoegd werd met deze uit de andere sleutelstudie, Cavalleri *et al.* (1994) (richtwaarde van 15 µg/m³). Combinatie van beide richtwaarden geeft een RfC van afgerond 40 µg/m³ (EPA IRIS, 2012).

Tussen de verschillende instanties is enerzijds onenigheid met betrekking tot keuze van kritisch effect en sleutelstudie, anderzijds is er een discrepantie betreffende de gebruikte onzekerheidsfactoren. Zowel WHO (2010), draft ATSDR (2014a) als EPA IRIS (2012) corrigeren voor extrapolatie naar continue blootstelling (5/7 dagen, 8/40 uren), het gebruik van de LOAEL (factor 10) en intraspeciesverschillen (factor 10). ATSDR (2014a) en EPA IRIS (2012) voegen daar nog een factor 10, respectievelijk 3 aan toe voor database onzekerheid (beide gebruiken dezelfde sleutelstudie Cavalleri *et al.* (1994)).

WHO (2010) (en eerder ook WHO (2000)) beschouwt als enige niertoxiciteit (samen met neurologische effecten in de WHO-CICAD (2006) beoordeling) als kritisch effect. De studie van Ferroni *et al.* (1992) die neurologische effecten bekijkt bij werknemersblootstelling, vermeldt effecten bij 103 mg/m³, vergelijkbaar met de LOAEL van Mutti *et al.* (1992) (102 mg/m³) voor

effecten op de nieren. ATSDR (1997) gebruikte de Ferroni (1992) studie voor het afleiden van een MRL. De door ATSDR (1997) afgeleide toetsingswaarde van $280 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ligt in de buurt van de toetsingswaarde voor niertoxiciteit ($250 \mu\text{g}/\text{m}^3$). WHO blijft bij haar keuze voor niertoxiciteit in haar afleiding van een binnenluchtlimiet (WHO, 2010). In 2006 leidde WHO een toetsingswaarde (TCL) op basis van neurologische effecten (WHO-CICAD, 2006). De studie van Seeber (1989) met chronische blootstelling, werd hiervoor geselecteerd omdat deze volgens de experts de meest informatieve studie was in verband met neurotoxicologische effecten bij arbeiders. De TCL bedraagt $200 \text{mg}/\text{m}^3$. EPA IRIS (2012) kiest voor Cavalleri *et al.* (1994) en Echeverria *et al.* (1995) en niet voor Ferroni *et al.* (1992) (LOAEL = 40 en $156 \text{mg}/\text{m}^3$ respectievelijk) als sleutelstudie voor neurologische effecten vermits de resultaten volgens beide instanties in Ferroni *et al.* (1992) niet accuraat beschreven worden (niet duidelijk of de overeenkomst in leeftijd voor individuen geldt of voor groepen), de blootstelling een ruwe schatting is op basis van omgevingsmonitoring voor een groep van arbeiders en de statistische methode niet volstaat om mogelijk versturende elementen bij de deelnemers eruit te filteren. Met betrekking tot de studie van Mutti *et al.* (1992) zegt EPA IRIS (2012) dat het gebrek aan gerapporteerde blootstellings-respons relaties een belangrijke limitatie vormt. De keuze voor neurologische effecten verdedigt EPA IRIS (2012) door te stellen dat deze effecten bij de lagere concentraties tetrachloorethyleen optreden dan andere niet-kanker effecten. Verder stelt EPA IRIS (2012) dat de laagste sRfC (sample RfC) voor andere niet-kanker effecten vergelijkbaar zijn aan de RfC berekend voor de kritische neurologische effecten. Voor de studie van Mutti *et al.* (1992) werd een sRfC van $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ berekend. De onzekerheidsfactoren die hierop toegepast zijn, zijn extrapolatie naar continue blootstelling (5 dagen/week, 8/24 uren), 10 voor het gebruik van de LOAEL, 10 voor intraspeciesverschillen en 10 voor het gebrek aan een adequate karakterisatie van het gevaar en dosis/respons.

ATSDR (2014a) (draft document) vermeldt dat Mutti *et al.* (1992) zelf aangeeft dat de significantie van hun studie onduidelijk is, dat de geobserveerde veranderingen mogelijk een fysiologische adaptatie aan de blootstelling kunnen zijn of een vroeg stadium kunnen vertegenwoordigen van een potentieel progressieve nierziekte. Ze verdedigen de keuze voor neurologische effecten door te stellen dat het zenuwstelsel een goed onderzocht orgaansysteem is wat betreft blootstelling aan tetrachloorethyleen bij mensen en dieren en dat effecten op dit systeem optreden bij lagere concentraties dan effecten in andere doelorganen zoals lever en nieren.

Nederland heeft een toetsingswaarde voor buitenlucht afgeleid van $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$, gebaseerd op een NOAEL van $135 \text{mg}/\text{m}^3$ uit een studie met vrijwilligers die herhaaldelijk gedurende 8 uur werden blootgesteld aan tetrachloorethyleen (RIVM, 1991). De totale assessment factor is 540. De toetsingswaarde voor buitenlucht is overgenomen voor binnenlucht ($250 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

Samengevat, de verschillende instanties hebben allen een uitgebreide analyse van de toxicologische studies i.v.m. tetrachloorethyleen uitgevoerd. Twee redenen liggen aan de basis van de vrij grote verschillen in richtwaarden of binnenmilieuriichtlijnen voor tetrachloorethyleen: 1) het verschil in de onzekerheidsfactor betreffende database onzekerheid, geen voor WHO (2010), 10 voor ATSDR (2014a) en 3 voor EPA IRIS (2012) en 2) de keuze van kritisch effect en bijgevolg sleutelstudie, effecten op nieren en neurotoxiciteit in WHO (2010) (Mutti *et al.* (1992) en Ferroni *et al.* (1992)) en neurologische effecten in ATSDR (2014a) (Cavalleri *et al.* (1994), Gobba *et al.* (1998)) en EPA IRIS (2012) (Cavalleri *et al.* (1994), Echeverria *et al.* (1995)).

US-EPA leidt de RfC af op basis van 2 neurotoxicologische studies, deze van Echeverria (1995) en deze van Cavalleri (1994). WHO baseert haar evaluatie op de nierstudie van Mutti (1992). Enerzijds vindt WHO dat de resultaten van de studie van Cavalleri *et al.* (1994) moeilijk te interpreteren zijn en dat de neurologische studies vrij klein waren, anderzijds vindt US-EPA dat de studie van Mutti een gebrek vertoont aan dosis-responsrelaties. WHO vermeldt geen opinie over de Echeverria-studie.

EPA IRIS (2012) erkent de associatie tussen niereffecten en blootstelling aan tetrachloorethyleen (Mutti *et al.*, 1992), en leidt hiervoor een sRfC af die vergelijkbaar is aan deze afgeleid voor de neurologische effecten (Mutti *et al.*, 1992). EPA IRIS (2012) beschouwt de databank over tetrachloorethyleen als onvoldoende en gebruikt daarom een extra veiligheidsfactor van 10, zowel voor niertoxiciteit als voor neurotoxiciteit, WHO doet dat niet maar gebruikt een eindpunt dat volgens WHO beter gedocumenteerd is dan neurotoxiciteit nl. niertoxiciteit. WHO neemt naast niereffecten ook neurale effecten in beschouwing, en concludeert dat de LOAEL en dus ook de kritische concentratie vergelijkbaar is aan deze voor niereffecten. EPA IRIS (2012) en ATSDR (2014a) nemen neurotoxiciteit (kleurzicht, reactietijd, cognitieve effecten) als meest gevoelig eindpunt. Vermits ATSDR (2014a) nog in een draft fase is, moet deze afleiding met enige voorzichtigheid beschouwd worden, bij een finale publicatie kan deze meegenomen worden in een eventuele herevaluatie.

Besluit

Beide partijen (WHO en US-EPA) geven pro's en contra's voor het gebruik van bepaalde studies of een bepaald eindpunt in hun afleidingen van toetsingswaarden (WHO (250 µg/m³) en US-EPA (40 µg/m³)). Omwille van deze argumenten en omwille van het ruimere toepassingsgebied (WHO tegenover USA) hebben we een lichte voorkeur voor de afleiding van WHO. Deze waarde is ook gebruikt als toetsingswaarde voor niet-carcinogene effecten in het voorstel voor herziening van de bodemsaneringsnormen voor chloorsolventen, draft rapport in opdracht van OVAM (Van Holderbeke *et al.*, 2016). Deze waarde (250 µg/m³) is ook gelijk aan de maximale toelaatbare concentratie voor binnenlucht in Nederland.

18.5.2. carcinogene effecten (diepte analyse)

In Tabel 45 wordt een overzicht gegeven van de toetsingswaarden voor tetrachloorethyleen in binnen- en buitenmilieu, gebaseerd op carcinogene effecten.

Tabel 45: overzicht van carcinogene toetsingswaarden voor chronische blootstelling aan tetrachloorethyleen (uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen)

Instantie	Benaming	Waarde
EPA IRIS (2012)	eenheidsrisico inhalatie	3.10 ⁻⁷ per µg/m ³
Cal EPA (OEHHA, 2016)	Eenheidsrisico inhalatie	6,1.10 ⁻⁶ per µg/m ³

Discussie

De verschillende instanties die carcinogeniteit van tetrachloorethyleen bespreken zijn eensgezind betreffende de classificatie van tetrachloorethyleen als mogelijk carcinogene stof (IARC (2016): groep 2A).

Mogelijke humane kankertypes die aan tetrachloorethyleen toegewezen worden zijn non-Hodgkin lymfoom, multipel myeloom en blaaskanker (EPA IRIS (2012), ATSDR (2014a)). IARC (2014) concludeert dat er beperkt bewijs is wat betreft de carcinogeniteit van tetrachloorethyleen bij mensen, positieve associaties werden echter wel geobserveerd voor blaaskanker. Voor slokdarm-, nier-, long-, baarmoederhalskanker en borstkanker zijn er zeer beperkte aanwijzingen dat blootstelling aan tetrachloorethyleen kanker induceert. Talrijke epidemiologische studies van tetrachloorethyleen werden reeds gepubliceerd, maar deze zijn allen gebaseerd op semi-kwantitatieve informatie over de blootstelling zoals hoog – gemiddeld – laag, ooit – nooit blootgesteld of type werk. Bijgevolg zijn de gegevens resulterend uit dit type onderzoek van onvoldoende kwaliteit om te gebruiken voor het opstellen van kwantitatieve dosis responsrelaties (OEHHA, 2016). De studies wijzen echter in de richting van tetrachloorethyleen als mogelijk carcinogene stof, en ondersteunen de afleiding van een eenheidsrisico op basis van dierproeven. Dierproeven tonen een toegenomen risico op levertumoren en mononucleaire cel leukemie na chronische blootstelling aan tetrachloorethyleen.

WHO (2000) beschouwde tetrachloorethyleen niet als een genotoxisch carcinogeen. Dit standpunt wordt bevestigd in de advieswaarden voor tetrachloorethyleen in binnenlucht (WHO, 2010). In haar advieswaarden voor buitenluchtkwaliteit gaf WHO (2000) nog aan dat de bezorgdheid over mogelijke carcinogene effecten van tetrachloorethyleen bij inhalatie, in de toekomst verder moet onderzocht worden. In de evaluatie van de toxiciteit van tetrachloorethyleen in het kader van advieswaarden voor binnenluchtkwaliteit, stelt WHO (2010) dat zij geen rekening houdt met carcinogeniteit omwille van volgende redenen: a) het epidemiologische bewijs is twijfelachtig, b) de tumoren die bij dieren vastgesteld werden, worden als niet-relevant voor de mens beschouwd, en c) er zijn geen statistisch significante aanwijzingen dat tetrachloorethyleen genotoxisch is. Wel moet de carcinogeniteit verder opgevolgd worden, wat dan ook gebeurd is door experts van CICAD (WHO-CICAD, 2006). Ook ATSDR (2014a) beschouwt de relevantie van tumoren bij dieren voor mensen als onzeker.

Op het ogenblik van de Anses (2010) studie was enkel een afleiding door OEHHA in 2001 beschikbaar, welke niet voldeed aan de wetenschappelijke criteria om weerhouden te worden als eenheidsrisico. OEHHA (2001) hanteert een eenheidsrisico van $5,9 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$; dit is bepaald op basis van het voorkomen van levertumoren en levercarcinomen bij ratten en muizen. Merk hierbij op dat op het moment van de ANSES afleiding (2008) de US EPA IRIS (2012) en ATSDR (2016) documenten nog niet beschikbaar waren, en dus nog niet in rekening kon worden genomen.

EPA IRIS (2012) stelt dat weinig geweten is over het mechanisme van carcinogeniteit van tetrachloorethyleen, en daarom beschouwt EPA de tumoren in knaagdieren wel als relevant voor de mens en heeft EPA gebruik gemaakt van een lage dosis lineaire extrapolatie om humane kankerrisico's te schatten op basis van dosis-respons gegevens voor knaagdieren. Voor het afleiden van het extra kankerrisico voor tetrachloorethyleen baseert EPA IRIS (2012) zich voornamelijk op de knaagdierenstudie van JISA (1993) en de gegevens over hepatocellulaire tumoren bij mannelijke muizen. Bij deze dierproef werden 400 ratten en 400 muizen gedurende 104 weken blootgesteld aan respectievelijk 600, 200 en 50 ppm (ratten) en 250, 50 en 10 ppm (muizen) tetrachloorethyleen gedurende 6 uren per dag en 5 dagen per week.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Tetrachloorethyleen

Door toepassing van route-naar-route extrapolatie met het humaan PBPK-model van Chiu and Ginsberg (2011) werd een eenheidsrisico voor inhalatie $2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ afgeleid en afgerond naar $3 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$. Het eenheidsrisico afgeleid door EPA mag niet gebruikt worden bij blootstelling hoger dan $400 \text{ mg}/\text{m}^3$ omdat de dosis-respons relatie dan niet meer lineair is en het risico overschat kan worden. Sommige resultaten uit de JISA (1993) publicatie zijn afkomstig zijn uit de Nagano (1998) studie waarop WHO-CICAD (2006) haar afleiding van een eenheidsrisico baseert (zie verder).

OEHHA (2016) baseert zich voor het afleiden van het extra kankerrisico op de knaagdierenstudies van JISA (1993) en NTP (1986). Bij de dierproef van NTP (1986) werden ratten en muizen gedurende 103 weken blootgesteld aan 400 en 200 ppm (ratten) en 200 en 100 ppm (muizen) gedurende 6 uren/dag en 5 dagen /week. De kritische effecten die beschouwd werden in de afleiding zijn meervoudige tumoren bij mannelijke muizen (hepatocellulaire (lever) tumoren, hemangioom (goedaardig bloedvatgezwel) of hemangiosarcoom, adenoom van de klier van Harder (vetklier binnen de oogkas) en mononucleaire-cel-leukemie (MCL) bij mannelijke ratten (JISA, 1993)); levertumoren bij mannelijke muizen en meervoudige tumoren (nieren, hersenen, testis) bij mannelijke ratten (NTP, 1986). Het geometrisch gemiddelde van de 4 dosis-respons waarden voor de kritische effecten uit beide studies werd gekozen als de beste schatting van het kankerverwekkende vermogen: $6,06 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$. Voor de omzetting werd gebruik gemaakt van het humaan PBPK-model van Chiu and Ginsberg (2011).

EPA IRIS (2012) en OEHHA (2016) verschillen in hun benadering op 2 punten: 1) keuze van kritisch effect en sleutelstudie(s) en 2) de invulling van het PBPK model van Chiu and Ginsberg (2011).

EPA IRIS (2012) gebruikt in het PBPK model enkel oxidatie in de lever om de interne dosis te berekenen. Hoewel het duidelijk is dat bij muizen en ratten de oxidatieve cytochroom P450⁹⁵ route kwantitatief belangrijker is dan de glutathionconjugatie⁹⁶, heerst hier voor mensen grote onzekerheid over. Vooral de onzekerheid over glutathion conjugatie bij de mens is groot, deze kan hoog of laag zijn, terwijl voor de oxidatieve processen geweten is dat deze laag zijn bij de mens. EPA IRIS (2012) heeft glutathionconjugatie niet toegevoegd aan het PBPK model omdat de beschikbare gegevens over het glutathionconjugatie afhankelijke metabolisme afkomstig zijn van *in vitro* studies of metingen in urine, en niet van *in vivo* studies. Tijdens de review heeft NRC (National Research Council) EPA geadviseerd om het uitsluiten van deze route beter te rechtvaardigen. OEHHA (2016) heeft deze route wel toegevoegd aan het PBPK model en beperkt de bestaande onzekerheid door oxidatie en conjugatie samen te nemen als totaal gemetaboliseerde dosis. Ze becijferen de stijging van het extra kankerrisico hierdoor op een factor 13 (op basis van tumoren in de lever van muizen). OEHHA beschouwt dit als een beperkt conservatieve aanname. Wanneer EPA ook oxidatie in de nieren en longen zou beschouwen, dan zou het verschil tussen de afleiding van OEHHA en EPA een factor 11 bedragen. Het verschil in keuze van kritische effecten (en sleutelstudie) tussen EPA (enkel hepatocellulaire tumoren bij mannelijke muizen) en OEHHA (meervoudige tumoren bij mannelijke muizen en ratten) wordt door OEHHA geschat op een factor 1,7. Wanneer enkel voor hepatocellulaire tumoren bij mannelijke muizen als kritisch effect gekozen zou worden, zou het eenheidsrisico bij OEHHA op $3,5 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ gebracht worden. EPA beschouwt de JISA (1993) studie als beter dan de NTP (1986) studie omdat de eerste gebruik gemaakt heeft van lagere blootstelling dan NTP en bovendien 3 blootgestelde groepen bestudeerd heeft.

⁹⁵ Het cytochroom P450 enzymstelsel (ook wel afgekort als CYP, P450 of CYP450) is een verzameling enzymen die organische stoffen oxideren. De meeste van deze enzymen zijn belangrijk voor de afbraak van potentiële schadelijke stoffen en/of verschillende lichaamsvreemde (xenobiotische) stoffen (zoals medicijnen en toxinen).

⁹⁶ Glutathion conjugatie maakt vet oplosbare toxines water oplosbaar waardoor ze via de nieren en de urine uit gescheiden kunnen worden.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Tetrachloorethyleen

De meerderheid van het NRC review panel heeft aangeraden om hepatocellulaire tumoren in muizen uit de JISA (1993) studie te gebruiken voor de afleiding van het eenheidsrisico. OEHHA daarentegen stelt dat JISA het voordeel biedt van een extra dosis voor ieder type knaagdier, evenals het gebruik van lage concentraties voor blootstelling. Bovendien is de incidentie van MCL in JISA significant lager dan in de NTP studie, en verwacht wordt dat dit de precisie ten goede komt. Desalniettemin levert NTP belangrijke aanvullende gegevens over tumorontwikkeling in de nieren, hersenen en testes van ratten evenals extra gegevens over de dosis-respons voor MCL, en heeft OEHHA beslist om deze studie eveneens te beschouwen als sleutelstudie.

WHO (2000) stelt zich vragen bij de relevantie van de inhalatiestudie met muizen (NTP, 1986b) voor de mens. De levertoxiciteit en de hiermee samenhangende carcinogene effecten worden veroorzaakt door trichloorethaanzuur (via P450 oxidatieve cytochromroute), een stof die bij muizen in een aanzienlijk grotere hoeveelheid wordt gevormd dan bij de mens of bij ratten. Daarbij komt nog dat muizen veel gevoeliger zijn aan trichloorethaanzuur. De kwantitatieve correlatie tussen peroxisoomproliferatie (P450) en het voorkomen van levertumoren bleek zwak te zijn in de NTP-studie.

In 2006 leidde WHO een eenheidsrisico af voor inademing van tetrachloorethyleen (WHO-CICAD, 2006), op basis van het voorkomen van hepatocellulaire adenomen en carcinomen bij muizen in studies van Nagano (Nagano *et al.*, 1998a; 1998b). Het eenheidsrisico is $1,8 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$. De experts van CICAD hebben ook de data van JISA (1993) geëvalueerd, en kozen uiteindelijk voor de hoogste risico-inschatting, namelijk deze op basis van de data van Nagano. Zowel US-EPA als WHO-CICAD baseren hun eenheidsrisico op het voorkomen van leverkanker bij mannelijke muizen.

Samengevat, EPA IRIS (2012) beschouwt op advies van het NRC enkel hepatocellulaire tumoren bij mannelijke muizen, terwijl OEHHA ook meervoudige tumoren bij mannelijke muizen en ratten meeneemt in haar afleiding. Het al dan niet meenemen van deze laatste geeft een factor 1,7 verschil voor het eenheidsrisico. Verder houdt OEHHA in het PBPK model rekening met oxidatieve processen en glutathion conjugatie terwijl EPA omwille van de grote onzekerheid hierover enkel oxidatie toepast. Het uitsluiten van glutathionconjugatie zou volgens het NRC beter moeten gestaafd worden. WHO (2006) baseert net als EPA IRIS (2012) haar eenheidsrisico op het voorkomen van leverkanker bij mannelijke muizen.

Besluit

Omwille van het meest recente karakter van de evaluatie door EPA IRIS (2012), de bestaande onzekerheden met betrekking tot glutathionconjugatie (hierin bijgetreden door WHO (2006)), en het feit dat WHO in 2010 geen rekening heeft gehouden met het eenheidsrisico van WHO-CICAD (2006) bij het bepalen van een norm voor binnenlucht, geven we er de voorkeur aan om gebruik te maken van het eenheidsrisico afgeleid door EPA IRIS (2012), $2,6 \cdot 10^{-7} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$.

Dus: $\text{richtwaarde} = 10^{-6} \div \text{eenheidsrisico}$

$$\text{richtwaarde} = 10^{-6} \div 2,6 \cdot 10^{-7} \text{ per } \frac{\mu\text{g}}{\text{m}^3} = 3,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

➔ Afgeronde richtwaarde = $4 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Noot: deze richtwaarde, gebaseerd op carcinogene effecten is lager dan de toetsingswaarden voor niet-carcinogene effecten (WHO: $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en US-EPA IRIS: $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

18.5.3. Integratie: niet-carcinogene en carcinogene effecten

Gezien de blijvende onzekerheid over de carcinogeniteit van tetrachloorethyleen voor de mens en de leemten in de kennis over het carcinogeniteitsmechanisme, lijkt het ons aan te raden om – vanuit het voorzorgsprincipe – rekening te houden met mogelijke carcinogeniteit. Deze redenering is ook gevolgd in het voorstel voor herziening van de bodemsaneringsnormen voor chloorsolventen, draft rapport in opdracht van OVAM (Van Holderbeke *et al.*, 2016).

Besluit: voorstel richtwaarde tetrachloorethyleen binnenmilieu (carcinogene effecten) = $4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (basis: eenheidsrisico US-EPA IRIS (2012); en aanvaardbaar carcinogeen risico voor richtwaarde: $1 \cdot 10^{-6}$)

18.6. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS INTERVENTIEWAARDEN

Op basis van de algemene procedure afleiden richt- en interventiewaarden (De Brouwere & Stranger, 2016) wordt de richtwaarde gebaseerd op carcinogene effecten gekozen als de concentratie overeenkomstig met een extra risico van 10^{-6} en de interventiewaarde gebaseerd op carcinogene effecten gekozen als de concentratie overeenkomstig met een extra risico van 10^{-5} ; bijgevolg:

Besluit: voorstel interventiewaarde tetrachloorethyleen binnenmilieu (carcinogene effecten) = $38 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (basis: eenheidsrisico US-EPA IRIS (2012); en aanvaardbaar carcinogeen risico voor richtwaarde: $1 \cdot 10^{-5}$)

LITERATUURLIJST

- Anses (2010) Valeurs guides de qualité d'air intérieur. Le tétrachloroéthylène.
- ATSDR (1997) Toxicological Profile for Tetrachloroethylene, pp. 318.
- ATSDR (2014a) Draft Toxicological Profile for Tetrachloroethylene.
- ATSDR (2014b) Draft toxicological profile of trichloroethylene.
- Baars, A., Theelen, R., Janssen, P., Hesse, J., van Apeldoorn, M., Meijerink, M., Verdam, L. & Zeilmaker, M. (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. In RIVM (ed). RIVM.
- California Department of Health Services (1991) Technical Support Document Part B, Proposed identification of perchloroethylene as a toxic air contaminant.
- Cavalleri, A., Gobba, F., Paltrinieri, M., Fantuzzi, G., Righi, E. & Aggazzotti, G. (1994) Perchloroethylene exposure can induce colour vision loss. *Neurosci Lett*, 179.
- Chiu, W. & Ginsberg, G. (2011) Development and evaluation of a harmonized physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for perchloroethylene toxicokinetics in mice, rats, and humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 253, 203-234.
- De Brouwere, K. & Stranger, M. (2016) Voorstel voor herziening richt-en interventiewaardes chemische factoren van het Vlaams BinnenMilieu ('BiMi') Besluit (B VI Reg 11 juni 2004, BS 19/10/2004) Referentietoek Binnenmilieu. VITO, Mol.
- Echeverria, D., White, R.F. & Sampaio, C. (1995) A behavioral evaluation of PCE exposure in patients and dry cleaners: A possible relationship between clinical and preclinical effects. *J Occup Environ Med*, 37, 667-680.
- EPA IRIS (2012) Toxicological Review of Tetrachloroethylene (Perchloroethylene). In support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).
- Ferroni, C., Selis, L., Mutti, A., Folli, D., Bergamaschi, E. & Franchini, I. (1992) Neurobehavioral and neuroendocrine effects of occupational exposure to perchloroethylene. *Neurotoxicology*, 13, 243-248.
- Gobba, F., Righi, E., Fantuzzi, G., Predieri, G., Cavazzuti, L. & Aggazzotti, G. (1998) Two-year evolution of perchloroethylene-induced color-vision loss. *Arch. Environ. Health*, 53, 196-198.
- Health Canada (1996) Health-Based Tolerable Daily Intakes/Concentrations and Tumorigenic Doses/Concentrations for Priority Substances.
- IARC (2014) Trichloroethylene, tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 106.
- IARC (2016) Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–116.
- JISA, J.I.S.A. (1993) Carcinogenicity study of tetrachloroethylene by inhalation in rats and mice. Unpublished study to be peer reviewed.
- Mutti, A., Alinovi, R., Bergamaschi, E., Biagini, C., Cavazzini, S., Franchini, I., Lauwerys, R., Bernard, A.M. & et al. (1992) Nephropathies and Exposure To Perchloroethylene in Dry-cleaners. *The Lancet*, 340, 189-193.
- Nagano, K., Nishizawa, T., Yamamoto, S. & Matsushima, T. (1998a) Inhalation carcinogenesis studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. Proceedings of the 9th international conference on occupational respiratory diseases, Kyoto, 13–16 October 1997.
- Nagano, K., Nishizawa, T., Yamamoto, S. & Matsushima, T. (1998b) Brief summary of the report to the Ministry of Labour on "Toxicology and carcinogenesis studies of tetrachloroethylene in F344/DuCrj rats and Crj:BDF1 mice (two-year inhalation studies)". Submitted in May 2005 to WHO by Dr K. Nagano.
- NTP, N.T.P. (1986) Toxicology and carcinogenesis studies of tetrachloroethylene (perchloroethylene) (CAS no. 127-18-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP Report.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Tetrachloorethyleen

OEHHA (2001) Public Health Goal for tetrachloroethylene in drinking water. Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency.

OEHHA (2016) Perchloroethylene Inhalation Cancer Unit Risk Factor. In Air, C., and Environmental Research Branch, Assessment, O.o.E.H.H., Agency, C.E.P. (eds) Technical Support Document for Cancer Potency Factors.

RIVM (1991) Voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van C-(toetsings)waarden. National Institute of Public Health and the Environment. .

RIVM (2007) Health-based guideline values for the indoor environment.

RIVM (2011) Luchtnormen voor 31 prioritaire stoffen. Road-map Normstelling.

Van Holderbeke, M., Geerts, L. & Cornelis, C. (2016) Voorstel voor herziening van de bodemsaneringsnormen voor tetrachlooretheen, trichlooretheen, dichloormethaan, tetrachloormethaan en 1,1,1-trichloorethaan - 2016 draft rapport.

WHO-CICAD (2006) Tetrachloroethene Concise International Chemical Assessment Document, Geneva.

WHO (2000) Air Quality Guidelines for Europe WHO Regional Publications, European Series.

WHO (2010) WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants. World Health Organization, Geneva.

19. Afleiden van richt- en interventiewaardes voor toluen

Volgens format 'protocol selectie gezondheidkundige toetsingswaarden (De Brouwere & Cornelis, 2016):

19.1. BLOOTSTELLINGSSITUATIE

- » Vraagstelling: gezondheidkundige afleiding van richt – en interventiewaarde voor toluen in binnenlucht
- » Te gebruiken in generieke context; toe te passen op verschillende types binnenmilieu (woningen, scholen, openbare gebouwen, ...); dus ook locaties waar gevoelige groepen kunnen aanwezig zijn

19.2. ALGEMENE INFORMATIE

Stof identificatie (naam, CAS nr)	Toluene (CAS nr 108-88-3)
Datum van afleiding	Oktober 2016
Auteur	Mirja Van Holderbeke (VITO)
Reviewer	Lieve Geerts (VITO)
Blootstellingsduur – en route	Inhalatie, chronische blootstelling
Context van het gebruik van de richtwaarde	Generieke context; te gebruiken bij evaluatie van toluenmetingen in het binnenmilieu

19.3. GETRAPPT NIVEAU VAN SELECTIE

'in-depth evaluation' werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (binnenmilieubesluit)

19.4. CLASSIFICATIE VAN CARCINOGENITEIT

Toluene wordt door de EU-CLP en IARC niet beschouwd als carcinogeen (Tabel 46). US-EPA (IRIS) is van mening dat er geen geschikte gegevens zijn om toluene als carcinogeen in te delen. Toluene komt niet voor op de lijst van carcinogene stoffen van NTP (14th Edition RoC lijst⁹⁷).

⁹⁷ November 2016

Afleiden van richt- en interventiewaardes voor toluen

Tabel 46: classificatie van carcinogeniteit voor toluen volgens IARC, US EPA, EU-CLP en NTP

Agentschap	Datum	Classificatie	Bron/hyperlink
IARC	2014	Group 3 Not classifiable as to its carcinogenicity to humans	http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/late_st_classif.php (Sup 7, 63, 106)
US EPA	2012	Inadequate information to assess carcinogenic potential	https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=118
EU-GHS	2008 (CLP00)	Niet ingedeeld als carcinogeen	https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/30426
NTP	14 th RoC (2016)	Komt niet voor op de lijst	http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/listed_substances_508.pdf

Conclusie: consistentie over de verschillende instanties dat toluen niet als carcinogene stof beschouwd wordt; dus toetsingswaarden afleiden zodanig dat enkel rekening gehouden wordt met:
- Niet-carcinogene effecten

19.5. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS RICHTWAARDEN

Onderzochte bronnen (primaire, secundaire en tertiaire bronnen uit protocol toetsingswaarden):

Primaire bronnen

WHO / Air Quality Guidelines (AGG): http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf

US EPA IRIS (RfC) : www.epa.gov/iris

ATSDR (MRL) : <http://www.atsdr.cdc.gov/mrls/mrllist.asp#39tag>

Resultaat: toluen komt aan bod in de richtlijnen voor binnenlucht van WHO (2010). ATSDR, US-EPA en Cal EPA hebben een chronische limietwaarde afgeleid voor niet carcinogene effecten van toluen. ATSDR heeft bovendien een nieuw voorstel voor een chronische MRL gepubliceerd.

Secundaire bronnen

Cal EPA OEHHA (REL): <http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp>

ANSES (VTR): <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-référence-vtr>

Health Canada (Residential Maximum Exposure Limit) : <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php>

Resultaat: Cal EPA OEHHA, ANSES en Health Canada hebben een chronische toetsingswaarde afgeleid voor niet carcinogene effecten.

Tertiaire bronnen

Bijkomend werd als tertiaire bron ook de onderbouwing van de Franse binnenmilieunormen onderzocht: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANSES-Ft-VGA1publiceesEN.pdf>
Voor toluen heeft ANSES geen binnenhuislimiet afgeleid.

In Duitsland staat toluen op de lijst van stoffen waarvoor Duitse Richtwaarden voor het binnenmilieu beschikbaar zijn (UBA, RW I & RW II).

https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/360/bilder/dateien/ausschuss_fuer_innenraumrichtwerte_empfehlungen_und_richtwerte20160822.pdf

In het INDEX project (2005) wordt een acute en een chronische blootstellingslimiet voor binnenlucht voorgesteld.

http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_exs_02.pdf;

RIVM database: de volgende bron vermeldt toluen:

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>: (Baars *et al.*, 2001)

19.5.1. Niet carcinogene effecten (in depth evaluation)

In Tabel 47 wordt een overzicht gegeven van de toetsingswaarden voor toluen in binnen- en buitenmilieu, gebaseerd op niet-carcinogene effecten.

Tabel 47: overzicht van niet-carcinogene toetsingswaarden voor chronische blootstelling aan toluen (uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen)

Instantie	Benaming	Waarde
WHO (2010)	Richtwaarde binnenlucht (IAQG), chronisch, weekgemiddelde	0,26 mg/m ³
ATSDR (2000)	MRL, acuut (≤ 14 dagen)	1 ppm (3,8 mg/m ³) ⁹⁸
	MRL, chronisch	0,08 ppm (0,3 mg/m ³)
ATSDR (2015) draft	MRL, acuut (≤ 14 dagen)	2 ppm (7,6 mg/m ³)
	MRL, intermediair en chronisch	1 ppm (3,8 mg/m ³)
EPA IRIS (2005)	RfC, chronisch	5 mg/m ³
Cal EPA (OEHHA 2000)	REL, acuut	37 mg/m ³
	REL, chronisch	0,3 mg/m ³
ANSES (2011)	VTR, chronisch	3 mg/m ³
Health Canada (2011)	Residential Maximum Exposure Limit	
	acuut	15 mg/m ³
	chronisch	2,3 mg/m ³
Duitsland (1996)	Richtwert II	3 mg/m ³
	Richtwert I	0,3 mg/m ³
RIVM (2001)	MTR (maximaal toelaatbaar risiconiveau)	0,4 mg/m ³
EC-JRC (2005) INDEX project	Limiet voor binnenhuislucht	
	acuut	15 mg/m ³
	chronisch	0,3 mg/m ³

⁹⁸ 1 ppm=3,75 mg/m³ bij 20°C (ATSDR, 2000)

Discussie

Verschillende instanties (WHO (2000); EPA IRIS (2005); ATSDR (2000); ATSDR (2015); OEHHA (2002); Anses (2011); Canada (2011); Von Sagunski (1996) (UBA) en Baars *et al.* (2001) (RIVM)) bespreken uitvoerig de studies waarin het effect van toluen op de gezondheid bij de mens bestudeerd werd, en dit zowel voor acute als chronische blootstelling. Dit resulteert in een brede waaier van toetsingswaarden voor chronische blootstelling, gaande van 260 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (WHO, 2000) tot 5000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (EPA IRIS, 2005). Alle onderzochte instanties hebben gekozen voor neurologische effecten als kritisch effect. De sleutelstudies, gebruikte methodologie en de toegepaste onzekerheidsfactoren verschillen echter voor de onderzochte instanties.

WHO (2000) vermeldt als mogelijke effecten volgend op de blootstelling aan toluen, acute en chronische effecten op het centraal zenuwstelsel, ontwikkelingsstoornissen en aangeboren afwijkingen bij de mens, hormonale effecten en effecten op de voortplanting, ototoxische (oor) en sensorische effecten en minimale effecten op lever en nieren (tenzij bij misbruik). Voor de afleiding van de Air Quality Guideline (AQG) voor chronische blootstelling van 260 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (wekelijks gemiddelde) baseert WHO zich op onderzoek van Foo *et al.* (1990) en Foo *et al.* (1993), dit is tevens de meest recente studie die vermeld wordt in WHO (2000). Gegevens met betrekking tot effecten op het centrale zenuwstelsel zijn het best gekarakteriseerd in arbeidersblootstellingsstudies en daarom gebruikt WHO deze voor de afleiding. In Foo *et al.* (1990) werden 30 vrouwelijke werknemers in een assemblagefabriek waarbij toluen vrijkomt uit lijmen, aan neurologische testen onderworpen. Toluemetingen in de lucht gebeurden via persoonlijke monitoring (gemiddelde over 8 uren). Een controlegroep met dezelfde leeftijd, etniciteit en gebruik van medicatie werd eveneens aan de neurologische testen onderworpen. Rokers en deelnemers die alcohol gebruikten werden uitgesloten van de studie, en er werd rekening gehouden met de medische geschiedenis van de deelnemers. Het gemiddeld aantal jaren tewerkgesteld voor de blootgestelde groep bedroeg 5,7 jaar, voor de controlegroep was dit 2,5 jaar. De gemiddelde concentratie toluen in de lucht voor de blootgestelde groep was 88 ppm (332 mg/m^3) en 13 ppm (49 mg/m^3) voor de controlegroep. Voor chronische effecten heeft WHO geen NOAEL in de literatuur geïdentificeerd. WHO leidt uit Foo *et al.* (1990) een LOAEL van 332 mg/m^3 af, die gecorrigeerd wordt voor blootstellingsduur (5 op 7 dagen, 8 op 24 uren – factor 4,2) en waarop onzekerheidsfactoren van 10 voor het gebruik van de LOAEL, 10 voor intra-species variatie en 3 voor potentiële effecten op de ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel toegepast worden. De totale onzekerheidsfactor is bijgevolg 300, of 1260 wanneer de extrapolatie naar continue blootstelling mee in rekening gebracht wordt. Dit laatste resulteert in een chronische AQG van 260 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Deze toetsingswaarde zou ook beschermend moeten zijn voor reproductieve effecten zoals spontane abortus. Voor geur kan een toetsingswaarde van 1 mg/m^3 als 30-minuten gemiddelde afgeleid worden. WHO (2010) beschouwt toluen als verontreinigende stof van potentieel belang waarvoor verder onderzoek nodig is voordat er voldoende bewijs is om op te nemen in de huidige richtlijnen.

EPA IRIS (2005) leidt een chronische Reference Concentration (RfC) van 5000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ af voor toluen. Ook hier zijn de kritische effecten bij blootgestelde arbeiders waarop de afleiding is gebaseerd neurologisch van aard (kleurenzicht, gehoor, verminderde neurologische prestaties, verandering in motorische en sensorische snelheid zenuwgeleiding, hoofdpijn, duizeligheid). Deze effecten treden op bij de laagste dosis. Dierproeven suggereren eveneens respiratoire effecten als gevoelig effect, bij mensen treden deze echter op bij hogere concentraties dan de neurologische effecten. EPA IRIS gebruikt voor de afleiding een set van 10 studies die allen even zwaar doorwegen, namelijk Abbate *et al.* (1993), Boey *et al.* (1997); Cavalleri *et al.* (2000), Eller *et al.* (1999), Foo *et al.* (1990) (ook gebruikt in WHO (2000)), Murata *et al.* (1993), Nakatsuka *et al.* (1992), Neubert *et al.* (2001), Vrca *et al.* (1995) en Zavalic *et al.* (1998b).

Studies die niet meegenomen werden voor de kwantitatieve bepaling van de RfC zijn studies met gelijktijdige blootstelling aan meerdere solventen, met onvoldoende informatie over de blootstelling, met een kleine groep blootgestelde personen, zonder controlegroep en studies waarbij de bepaling van het effect enkel gebaseerd was op resultaten uit vragenlijsten. Deze studies werden wel kwalitatief meegenomen in de bepaling van het kritisch effect. Ook de 10 studies die meegenomen werden voor de kwantitatieve bepaling hebben limiterende factoren: in Boey *et al.* (1997) was de controlegroep blootgesteld aan 12 ppm (45 mg/m³) toluen, Cavalleri *et al.* (2000) bepaalde de blootstelling op basis van urinaire excretie van toluen, en gebaseerd op eerdere data werd de luchtconcentratie geschat op 42 ppm (158 mg/m³), in Eller *et al.* (1999) was de hoge blootstelling gebaseerd op een historische blootstelling welke meer dan 27 jaar 100 ppm (377 µg/m³) of meer was, in Foo *et al.* (1990) was de controlegroep blootgesteld aan 13 ppm (45 mg/m³) toluen gedurende 2,5 jaar en bovendien was het opleidingsniveau lager in de blootgestelde groep (dit werd gecorrigeerd voor de neurologische tests op basis van het aantal jaren dat men opleiding gehad heeft), Murata *et al.* (1993) heeft de werknemers samengevoegd volgens leeftijd, maar geen rekening gehouden met alcoholgebruik, Nakatsuka *et al.* (1992) heeft niet de blootstellingsduur bepaald, maar de groepen op elkaar afgestemd volgens leeftijd voor de effecten van leeftijd op kleurenvisie, Neubert *et al.* (2001) heeft de blootstelling als chronisch beschouwd, maar niet de duur van de studie gerapporteerd, in Vrca *et al.* (1995) werden de blootstellingsniveaus bepaald op basis van hoeveelheden metaboliet in urine en toluen in bloed en Zavalic *et al.* (1998b) heeft de resultaten gerapporteerd in meerdere publicaties, er zijn echter discrepanties tussen de verschillende publicaties betreffende het aantal werknemers blootgesteld en de controlegroep en de statistische analyse. De range van de NOAEL waarden van de kwantitatief beschouwde studies bedroeg 20 - 48 ppm (75 - 181 mg/m³), de laagste LOAEL 40-42 ppm (151-158 mg/m³) (Vrca *et al.* (1995) en Cavalleri *et al.* (2000)). Het rekenkundig gemiddelde van de NOAEL waarden bedraagt 34 ppm (128 mg/m³), wat lager is dan de laagste LOAEL. NOAELs waren beschikbaar voor Eller *et al.* (1999), Nakatsuka *et al.* (1992), Neubert *et al.* (2001) en Zavalic *et al.* (1998b). Volgens EPA IRIS is er een beperkte onzekerheid met betrekking tot het gebruik van een gemiddelde NOAEL uit een reeks studies met verschillende eindpunten, en verschillend niveau van respons voor het Point of Departure (POD). Volgens EPA IRIS is de onzekerheid echter lager dan wanneer men één enkele studie zou uitkiezen om het POD af te leiden. Dit omdat heel wat van de studies te maken hebben met limitaties en geen enkele studie zich kwalitatief onderscheidt van de andere studies. Verder bevat de set van studies een cluster van NOAELs voor neurologische effecten welke algemeen lager liggen dan de LOAELs voor alle eindpunten. EPA IRIS heeft de NOAEL van 128 mg/m³ gecorrigeerd naar continue blootstelling (factor 2,8) rekening houdend met 5 dagen per week werken en de verhouding van het ademvolume per dag tijdens de werkuren versus volledige dag⁹⁹ waardoor een gecorrigeerde NOAEL van 46 mg/m³ bekomen werd.

Verder werd een onzekerheidsfactor van 10 toegepast voor intraspeciesvariatie (mogelijk gevoelige groepen: kinderen, levensfase - ouderen, verschillen tussen volwassene populatie zoals genetische polymorfismen, onbekende farmacokinetische variaties in reactie op blootstelling, ...) wat resulteert in een berekende waarde van 4600 µg/m³ (afgerond 5000 µg/m³). De totale onzekerheidsfactor is bijgevolg 10, of 28 wanneer de extrapolatie naar continue blootstelling mee in rekening gebracht wordt. Volgens EPA IRIS is de betrouwbaarheid van deze afleiding hoog. In een eerdere afleiding (1990) maakte EPA gebruik van Foo *et al.* (1990) als sleutelstudie. Een LOAEL van 332 mg/m³ (119 mg/m³ gecorrigeerd voor ademvolume en werkdagen – factor 2,8) en onzekerheidsfactoren van 10 voor intraspeciesvariatie, 10 voor het gebruik van de LOAEL en 3 voor onzekerheden in de databank resulteerde in een toetsingswaarde van 400 µg/m³.

⁹⁹ NOAEL (ADJ) = 128 mg/m³ × MVh₀/MVh × 5 days/7 days = 46 mg/m³ (MVh₀ = ademvolume werknemers 10 m³ gedurende 8 u; MVh = ademvolume 20 m³ per dag)

Afleiden van richt- en interventiewaardes voor toluen

De totale onzekerheidsfactor was bijgevolg 300, of 840 wanneer de extrapolatie naar continue blootstelling mee in rekening gebracht wordt. De huidige bepaling maakt eveneens gebruik van Foo *et al.* (1990), maar gebruikt ook recentere studies en een andere methodologie.

ATSDR (2000) heeft een Minimal Risk Level (MRL) afgeleid voor acute blootstelling (minder dan 14 dagen) van $3800 \mu\text{g}/\text{m}^3$, en chronische blootstelling van $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Deze laatste is tevens beschermend voor intermediaire blootstelling. ATSDR vermeldt een hele lijst met mogelijke effecten van toluen, maar deze zijn niet allen eenduidig vastgesteld. Deze effecten zijn onder andere overlijden, effecten op ademhaling, cardiovasculaire effecten, mogelijk hematologische effecten, musculoskeletale effecten, hepatische effecten, renale effecten, endocriene effecten, dermale effecten, effecten op de ogen, effecten op lichaamsgewicht, immunologische effecten, neurologische effecten, effecten op de reproductie en ontwikkelingsstoringen. Het kritische effect waarop ATSDR de afleiding baseert is kleurenzicht (neurologisch), zoals bepaald in Zavalic *et al.* (1998b) en Zavalic *et al.* (1998a). In deze studies werden 3 groepen Kroatische werknemers onderzocht door middel van interviews, medisch onderzoek en testen op kleurenzicht. Werknemers werden uitgesloten van het onderzoek wanneer ze aan één van volgende criteria voldeden: minder dan 6 maanden in dienst, aangeboren kleurenblindheid, een medische conditie die het kleurenzicht kan beïnvloeden, zicht onder 6/10, gebruik van medicatie die kleurenzicht kan beïnvloeden en een hobby die de blootstelling kan beïnvloeden. Alcoholgebruik en rookgedrag werden genoteerd. De eerste groep bestond uit 46 arbeiders (43 vrouwen, 3 mannen) blootgesteld aan 32 ppm mediaan ($121 \text{ mg}/\text{m}^3$) of 35 ppm ($132 \text{ mg}/\text{m}^3$) gemiddeld, de tweede groep uit 37 arbeiders (34 mannen en 3 vrouwen) blootgesteld aan 132 ppm ($498 \text{ mg}/\text{m}^3$) mediaan of 156 ($588 \text{ mg}/\text{m}^3$) gemiddeld en de derde groep uit 90 arbeiders (61 mannen en 29 vrouwen) niet beroepsmatig blootgesteld aan toluen of andere neurotoxische stoffen. De gemiddelde leeftijd van de onderzochte personen was 41 jaar. Technologie, ventilatie en werkplekken zijn gedurende de laatste 30 jaren niet gewijzigd. Luchtstalen werden op 19 locaties genomen, toluen werd in bloed gemeten bij start van de werkdag, urine werd gemeten op het einde van de werkdag. De studies toonden een statistisch significante verslechtering van kleurenzicht voor werknemers blootgesteld aan 156 ppm. Wanneer de data werden gecorrigeerd voor versturende factoren (alcoholconsumptie en leeftijd) werd eveneens een significant verschil vastgesteld voor arbeiders blootgesteld aan 35 ppm toluen. De LOAEL werd bepaald op 35 ppm ($132 \text{ mg}/\text{m}^3$) en gecorrigeerd naar continue blootstelling (factor 4,2: 5/7 dagen, 8/24 uren) wat resulteert in een gecorrigeerde LOAEL van 8,3 ppm ($31 \text{ mg}/\text{m}^3$). Een onzekerheidsfactor van 10 voor het gebruik van de LOAEL en een factor 10 voor intraspeciesvariatie werden toegepast. De totale onzekerheidsfactor is bijgevolg 100 of 420 wanneer de extrapolatie naar continue blootstelling mee in rekening gebracht wordt. De chronische MRL is dus 0,08 ppm of $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

ATSDR (2015) (*draft rapport*) heeft bovenstaande MRL's herzien met een stijging van de toetsingswaarde voor acute blootstelling naar $7600 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en voor chronische en intermediaire blootstelling naar $3800 \mu\text{g}/\text{m}^3$ tot gevolg. In totaal werden door ATSDR (2015) 24 studies geëvalueerd voor neurologische eindpunten (waarvan 8 van de 10 studies gebruikt in EPA IRIS (2005), o.a. ook Foo *et al.* (1990)). Uit deze 24 studies werden 6 recente Duitse studies geselecteerd (Schäper *et al.* (2003), Schäper *et al.* (2004), Schäper *et al.* (2008), Seeber *et al.* (2004), Seeber *et al.* (2005) en Zupanic *et al.* (2002)). Deze studies zijn uitgevoerd door dezelfde onderzoeksgroep, die neurologische effecten zoals het uitvoeren van psychomotorische taken, kleurenzicht en gehoor in groepen van Duitse werknemers tewerkgesteld in bedrijven met fotogravure printers bestudeerd heeft. De neurologische eindpunten werden bepaald voor werknemers met hoge blootstelling ($n = 106-181$; 24,6 - 26 ppm of $98 \text{ mg}/\text{m}^3$ - voor de periode voor 1975: 140 ppm of $528 \text{ mg}/\text{m}^3$, voor de periode voor 1990: 40 ppm of $151 \text{ mg}/\text{m}^3$) en werknemers met lage blootstelling ($n = 86-152$; 3-3,5 ppm of $12 \text{ mg}/\text{m}^3$ - voor de periode voor 1975: 40 ppm, voor de periode 1990: 5 ppm of $19 \text{ mg}/\text{m}^3$). Gebruik makend van werkgeschiedenis en blootstelling in het verleden werd een tijdsgewogen

gemiddelde blootstelling berekend. Deze bedroeg voor Schäper *et al.* (2003) en Schäper *et al.* (2008), respectievelijk 45 ppm (170 mg/m³) en 10 ppm (38 mg/m³). In beide studies werd geen significant verschil geobserveerd voor audiometrisch lezen over een periode van 5 jaar. In Seeber *et al.* (2004), Seeber *et al.* (2005) en Zupanic *et al.* (2002) was de blootstelling respectievelijk 45 en 9 ppm en werd geen toename in subjectieve neurologische klachten of afname in vaardigheden op psychomotorische testen geobserveerd. In Schäper *et al.* (2004) bedroeg deze 43 en 9 ppm en hier werd geen verschil in kleurenzicht over een periode van 5 jaar geobserveerd. ATSDR (2015) heeft hieruit een NOAEL van 45 ppm (167 mg/m³) afgeleid en gecorrigeerd voor een blootstelling van 5/7 dagen en 8/24 uren (factor 4,2) wat resulteert in een gecorrigeerde NOAEL van 11 ppm (40 mg/m³). Deze NOAEL is lager dan alle LOAELs van de 24 geselecteerde studies, en is consistent met het gemiddelde (50 ppm, 189 mg/m³) en de mediaan (43 ppm, 162 mg/m³) van alle NOAELs van de 24 studies. Op de gecorrigeerde NOAEL werd een onzekerheidsfactor van 10 voor intraspeciesvariatie toegepast wat de totale onzekerheidsfactor op 42 brengt wanneer de extrapolatie naar continue blootstelling mee in rekening gebracht wordt. De berekende MRL voor chronische blootstelling is 1,1 ppm, afgerond naar 1 ppm (3800 µg/m³). ATSDR (2015) herzielt de beslissing van ATSDR (2000) waarin voor Zavalic *et al.* (1998) een LOAEL van 35 ppm (132 mg/m³) bepaald werd. Naar analogie met EPA IRIS (2005) werd beslist dat de studies van Zavalic *et al.* (1998) een LOAEL hebben van 156 ppm en een NOAEL van 35 ppm. Effecten op kleurenzicht waren (op individueel niveau en na correctie voor alcoholgebruik) significant gecorreleerd voor de arbeiders met hoge blootstelling, maar niet voor arbeiders met lage blootstelling. Het was onduidelijk of een concentratie van 35 ppm in de kleine groep van niet alcohol drinkende werknemers een nadelig effect vertegenwoordigt, vooral omdat de grootte van de verandering zeer klein was en individuele testresultaten niet gepaard gingen met ramingen van blootstelling aan toluen via lucht, bloed of urine.

OEHHA is de enige instantie die een toetsingswaarde afgeleid heeft op basis van dierproeven. OEHHA (2002) vermeldt een Reference Exposure Level (REL) van 37000 µg/m³ voor acute blootstelling en 300 µg/m³ voor chronische blootstelling. OEHHA bespreekt ook de arbeidersblootstellingsstudies zoals Zavalic *et al.* (1998b), Vrca *et al.* (1995), Abbate *et al.* (1993), Foo *et al.* (1990), Orbaek and Nise (1989), Yin *et al.* (1987) en Muttray *et al.* (1999). De sleutelstudie voor het afleiden van de toetsingswaarde is Hillefors-Berglund *et al.* (1995) waarin mannelijke ratten blootgesteld werden aan toluen (0, 40, 80, 160, 320 ppm gedurende 4 weken en 6 uren per dag, 5 dagen per week gevolgd door een recuperatieperiode van 29-40 dagen). Uit de dierstudie werd een LOAEL van 80 ppm (302 mg/m³) en een NOAEL van 40 ppm (151 mg/m³) afgeleid. Bij de NOAEL werd een afname in gewicht van de hersenen en een veranderde dopamine receptor geobserveerd maar de veranderingen waren niet statistisch significant. Dit laatste suggereert dat - bij het bestaan van een drempelwaarde voor effecten op het zenuwstelsel in deze studie - deze bij of onder de NOAEL zou zijn. De LOAEL werd gecorrigeerd naar continue blootstelling (6/24 uren en 5/7 dagen) wat 7 ppm (26 mg/m³) geeft (dit is tevens de humaan equivalente concentratie, interspeciesvariatie krijgt geen bijkomende onzekerheidsfactor). Normaalgezien zou een onzekerheidsfactor van 3 gebruikt worden om te corrigeren voor dier naar mens, maar in dit geval werd dit niet gedaan omdat de beschikbaarheid van humane data van een vergelijkbaar niveau de onzekerheid reduceert (zie verder, afleiding op basis van Foo *et al.* (1990)). Verder werden onzekerheidsfactoren toegevoegd voor de studielengte (10, subchronisch), en 10 voor intra-species variatie wat de totale onzekerheidsfactor op 100 (of 560 rekening houdend met de extrapolatie naar continu) brengt. De auteurs leiden zo een REL van 0,07 ppm (264 en afgerond 300 µg/m³) af. Ze hebben deze vergeleken met de REL op basis van Foo *et al.* (1990) waarop ze onzekerheidsfactoren toepassen van 2,8 (naar continue blootstelling, rekening houdend met het ademvolume en 5/7 dagen), 3 (subchronisch), 10 (voor het gebruik van de LOAEL) en 10 voor intra-species variatie wat resulteert in een REL van 400 µg/m³.

OEHHA prefereert algemeen humane studies boven dierproef, bij Hillefors-Berglund echter zijn data beschikbaar die een maat zijn voor neurotoxiciteit die zo specifiek en gevoelig niet kunnen verkregen

worden in humane studies. Psychometrische testen bij mensen zijn minder gevoelig en hebben een grotere onzekerheid. De dierproefstudie heeft bovendien een betere karakterisatie van de blootstelling dan studies voor mensen. Humane studies zoals hier Foo *et al.* (1990) kunnen gebruikt worden als ondersteuning voor deze dierproefstudie.

Anses (2011) heeft een chronische toetsingswaarde afgeleid voor toluen van 0,8 ppm (3000 µg/m³) op basis van een uitgebreid literatuuronderzoek waarbij recente publicaties tot 2009 mee in rekening gebracht werden. Geen van de internationaal gepubliceerde richtwaarden voldoet aan de eisen van Anses en daarom heeft Anses zelf een chronische VTR (valeurs toxicologiques de référence) afgeleid. Mogelijke effecten die Anses opsomt zijn luchtwegen (acuut), neurologische effecten zoals hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid (acuut), neurotoxische effecten zoals stoornissen in gedrag, gehoor en kleurenvisie (chronisch), lever en nierschade (verslaving, ongevallen), effecten op de vruchtbaarheid en voortplanting. Als kritisch effect heeft Anses gekozen voor het neurologisch effect verlies van kleurenzicht zoals beschreven in Zavalic *et al.* (1998b). Deze sleutelstudie werd ook gebruikt door ATSDR (2000) en maakt ook deel uit van 1 van de 10 sleutelstudies in EPA IRIS (2005), maar interpretatie van beide is verschillend. In ATSDR wordt een concentratie van 35 ppm (132 mg/m³) beschouwd als LOAEL, terwijl EPA IRIS een NOAEL van 32 ppm (dit wordt later ook bevestigd door ATSDR (2015)) meeneemt in haar afleiding.

ATSDR beschrijft geen werkwijze voor het verkrijgen van de kritische dosis, EPA gebruikt een groep van studies. US EPA wordt niet weerhouden omdat Anses van mening is dat het berekenen van een NOAEL op basis van verschillende studies en eindpunten niet gerechtvaardigd is vermits hierbij verschillende zaken gecombineerd worden. Bovendien stelt Anses dat het gemiddelde maken van studies van mindere kwaliteit (alle studies hebben beperkingen) geen waarde kan opleveren van goede kwaliteit. Specifiek geeft Anses volgende limitaties op voor de studies die in EPA IRIS gebruikt werden om de NOAEL af te leiden:

- Eller *et al.* (1999): de blootstelling van groep 2 was gebaseerd op historische blootstelling die mogelijk groter was dan 100 ppm gedurende meer dan 27 jaar; mogelijk dermale blootstelling aan toluen en andere oplosmiddelen;
- Nakatsuka *et al.* (1992): de gegevens met betrekking tot de uitsluitingscriteria voor blootstellingsduur ontbreken; geen onderzoek naar alcoholconsumptie; blootstelling aan meerdere oplosmiddelen mogelijk;
- Neubert *et al.* (2001): doel van de studie was om acute blootstelling te onderzoeken; gebrek aan gegevens over alcoholgebruik, duur blootstelling en mogelijke uitsluitingscriteria; mogelijk dermale blootstelling aan toluen en andere oplosmiddelen;
- Zavalic *et al.* (1998b): gebrek aan gegevens over blootstelling aan toluen in het verleden; er zijn tegenstrijdigheden tussen de 2 studies van Zavalic die mogelijk kunnen verklaard worden door het gebruik van beschermende middelen in de tweede studie; de groepen zijn verschillend, groep E1 zijn voornamelijk vrouwen, E2 mannen en de controlegroep is gemengd. Dit maakt de vergelijking minder sterk omdat er mogelijk verschillen zijn in kleurenzicht tussen de geslachten. Alcoholconsumptie is gebaseerd op informatie uit vragenlijsten, dit kan in vraag gesteld worden. Bovendien zijn de metingen statisch, wat een extra bron van variabiliteit kan zijn. Mogelijk dermale blootstelling aan toluen; mogelijke blootstelling aan meerdere oplosmiddelen; in urine werd geen hippuurzuur of orto-cresol gemeten (niet specifieke markers).

Anses beschouwt de studie van Zavalic *et al.* (1998b) als zijnde van betere kwaliteit dan de andere studies, ondanks de beperkingen. Anses leidt hieruit een NOAEL af van 32 ppm (121 mg/m³), welke gecorrigeerd naar continue blootstelling (5/7 dagen, 8/24 uur – factor 4,2) 29,3 mg/m³ bedraagt. Anses past een onzekerheidsfactor van 10 toe voor intra-species variatie, wat de totale onzekerheidsfactor op 42 brengt wanneer rekening gehouden wordt met de extrapolatie naar

continu. Dit laatste resulteert in een VTR van afgerond 3000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Anses beschouwt hun afleiding als gemiddeld betrouwbaar omdat geen enkele studie aan alle eisen voldoet (zie ook limitaties), en omdat het hier gaat om een blootstelling enkel tijdens de arbeidsuren.

Health Canada (2011) heeft een acute (15000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) en chronische (2300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) Residential Maximum Exposure Limit afgeleid voor toluen. Hierbij hebben ze zich gebaseerd op Seeber *et al.* (2004) en Seeber *et al.* (2005), 2 studies waarop ook ATSDR (2015) (*draft rapport*) zijn afleiding gebaseerd heeft en waarbij het kritisch effect neurotoxiciteit is. Tijdens deze studies werden werknemers die meer dan 20 jaar blootgesteld werden aan toluen in drukkerijen onderzocht en getest voor neurologische eindpunten (aandacht, psychomotorische functies, geheugen). Health Canada heeft hieruit een NOAEL van 98 mg/m^3 afgeleid, welke gecorrigeerd naar continue blootstelling (5/7 dagen, 8/24 uren – factor 4,2) nog 23,3 mg/m^3 bedraagt. Verder werd een onzekerheidsfactor 10 (3,16 voor farmacokinetische en 3,16 voor farmacodynamische verschillen) voor intraspeciesvariatie hierop toegepast zodat de totale onzekerheidsfactor (rekening houdend met extrapolatie naar continue blootstelling) 42 bedraagt. De hieruit resulterende toetsingswaarde van 2262 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ werd afgerond naar 3000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Umweltbundesamt (2016) vermeldt op haar website Richtwerte RW I en RW II waarden van respectievelijk 300 en 3000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Deze zijn afgeleid voor acute blootstelling (7 uren), maar kunnen ook gebruikt worden voor chronische blootstelling. Volgens de auteur is het ontbreken van een afhankelijkheid van een cumulerende dosis karakteristiek voor de werking van toluen in lage concentraties rond 300 mg/m^3 . Een verschil in richtwaarde voor chronisch en acuut is bijgevolg niet nodig. De waarden worden afgeleid in Von Sagunski (1996) die zich baseert op de studie van Echeverria *et al.* (1989). In deze studie werden studenten gedurende 7 uren blootgesteld aan respectievelijk 281 en 562 mg/m^3 toluen. Na 3 dagen hadden de studenten slechtere resultaten op verschillende neurologische testen, naarmate de toluenconcentratie toenam kwamen klachten zoals hoofdpijn en irritatie van de slijmvliezen en vermoeidheid erbij. Uit deze studie werd een LOAEL afgeleid van 281 mg/m^3 , waarop onzekerheidsfactoren van 5 (toxicokinetiek), 10 (intraspeciesvariatie) en 2 (gevoelige groep: kinderen) toegepast werden. Hieruit werd een toetsingswaarde van 2800 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ afgeleid, afgerond tot 3000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ voor RW II.

Toluene is opgenomen in het rapport van het INDEX project (EC-JRC, 2005). Het meest kritische eindpunt voor zowel acute als chronische blootstelling via inhalatie zijn neurologische effecten. Een chronische en een acute blootstellingslimiet van respectievelijk 0,3 en 15 mg/m^3 voor het grote publiek werden voorgesteld.

Beschikbare data van binnenhuismetingen in Europa geven aan dat, gemiddeld genomen, de mediane concentratie 16x lager ligt dan de chronische limiet van Europese populatie is blootgesteld aan een concentratie die 10x lager is dan de chronische blootstellingslimiet van 0,3 mg/m^3 . De 90^{ste} percentiel ligt 6x lager.

Baars *et al.* (2001) (RIVM) vermeldt een chronische MTR (Maximaal toelaatbaar risiconiveau) van 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ voor toluen. Deze is gebaseerd op de afleiding van EPA in 1994 (merk op dat EPA IRIS (2005) nog niet verschenen was toen) waarin Foo *et al.* (1990) de sleutelstudie is. Hiervan werd een LOAEL van 332 mg/m^3 afgeleid, welke na correctie voor ademvolume en 5/7 dagen werken 119 mg/m^3 bedroeg. Een onzekerheidsfactor 10 werd gebruikt voor het gebruik van de LOAEL, 10 voor intraspeciesvariatie en 3 voor onzekerheid op de data, wat de totale onzekerheidsfactor op 300 (of 840 met omzetting naar continu) brengt.

De verschillende instanties zijn het eens wat betreft het kritisch effect van toluen, namelijk neurotoxiciteit. Wat de afleiding betreft zijn er echter heel wat verschillen, enerzijds tussen de keuze van sleutelstudies, anderzijds de methodologie (1 enkele studie of een groep van studies) en de

toegepaste onzekerheidsfactoren. Een studie die veel gebruikt wordt voor de afleiding is deze van Foo *et al.* (1990) (enige studie in EPA 1994, WHO (2000) en Baars *et al.* (2001) (RIVM) – één van de studies in EPA IRIS (2005) en OEHHA (2002)). Deze studie heeft echter een aantal beperkingen, zoals een blootgestelde controlegroep (13 ppm toluen), geen NOAEL en duidelijke dosis-effect relatie en mogelijke dermale blootstelling aan toluen en andere oplosmiddelen. Recentere afleidingen van de verschillende instanties baseren zich dan ook op andere studies, of gebruiken deze studie als onderdeel van een groep studies. Een afleiding enkel gebaseerd op Foo *et al.* (1990) is dus wellicht geen goede keuze. ATSDR (2000) baseert zich op Zavalic *et al.* (1998b) en Zavalic *et al.* (1998a), maar interpreteert deze waarschijnlijk verkeerd (LOAEL in plaats van NOAEL) zoals gesteld wordt in ATSDR (2015). Dezelfde sleutelstudie wordt ook gebruikt als één van de groep studies in EPA IRIS (2005) en in Anses (2011), welke beide de waarde van 32 ppm als NOAEL interpreteren. Om deze reden is ATSDR (2000) geen goede keuze. Anses (2011) baseert zich bij haar afleiding op Zavalic *et al.* (1998b) als enige sleutelstudie, maar somt wel de beperkingen van deze (en andere) studies op.

Anses vindt de werkwijze van EPA IRIS (2005) niet gerechtvaardigd waarin gebruik gemaakt wordt van een groep sleutelstudies met verschillende neurologische eindpunten, echter het argument van EPA IRIS (en Anses haalt dit ook aan) is dat alle studies met betrekking tot neurologische effecten van toluen beperkingen hebben en dat men door een groep studies te gebruiken de onzekerheid kan verlagen. Bovendien zijn de NOAELs die beide instanties afleiden vergelijkbaar (128 en 123 mg/m³ voor respectievelijk EPA IRIS en Anses).

OEHHA (2002) is de enige instantie die gebruik maakt van proefdierstudies om een chronische REL af te leiden. De sterkte hiervan is volgens de auteurs dat het gebruik van een proefdierstudie accurate blootstellingskarakterisatie toelaat, en bovendien een NOAEL en LOAEL beschikbaar zijn. Als zwakte beschouwen de auteurs het voorspellen van gezondheidsrisico voor de mens op basis van data voor dieren. Dit wordt volgens hen echter opgevangen door humane data van dezelfde grootteorde. Dit laatste kan ook omgekeerd geïnterpreteerd worden, als zijnde dierproefstudies geven geen andere resultaten dan humane studies, waardoor deze geen extra meerwaarde hebben. Alle andere instanties hebben zich dan ook beperkt tot humane studies voor de afleiding, en deze genieten bijgevolg de voorkeur. De Duitse richtwaarden voor het binnenmilieu zijn afgeleid op basis van een studie voor acute blootstelling, studies over chronische blootstelling genieten echter de voorkeur bij het afleiden van chronische toetsingswaarden. Health Canada (2011) en ATSDR (2015) maken gebruik van een set van recente studies voor de afleiding van de toetsingswaarden, namelijk Seeber *et al.* (2004), Seeber *et al.* (2005) en andere studies over hetzelfde onderzoek. Seeber *et al.* (2004) en Schäper *et al.* (2003) werden ook door EPA IRIS (2005) geëvalueerd, maar niet weerhouden omwille van het ontbreken van een controlegroep in Schäper *et al.* (2003) en het berekenen van de historische blootstelling op basis van vragenlijsten Seeber *et al.* (2004). Acht van de 10 studies gebruikt door EPA IRIS (2005) maken deel uit van de ondersteunende studies in het draft rapport van ATSDR (2015). De afleiding en verantwoording voor keuze van sleutelstudies in Health Canada (2011) is zeer beknopt of ontbreekt, en daarom wordt de toetsingswaarde afgeleid door Health Canada niet weerhouden. EPA IRIS (2005) en draft ATSDR (2015) baseren beide hun afleiding op een groep studies met verschillende neurologische eindpunten. Vermits alle beschikbare studies beperkingen hebben, is dit waarschijnlijk een goede en verantwoorde keuze. EPA IRIS leidt aldus een NOAEL af van 128 mg/m³ en ATSDR van 170 mg/m³. Beide instanties passen een onzekerheidsfactor van 10 toe op intra-species variatie, en extrapoleren de blootstelling naar continue blootstelling. In deze extrapolatie verschillen beide instanties daarin dat EPA IRIS gebruik maakt van een afleiding op basis van het ademvolume (10 m³ tijdens de werktijd van 8 uren, 20 m³ tijdens een volledige dag) en ATSDR op basis van de tijd aanwezig op het werk (8 van 24 uren).

Niet afgerond leiden EPA IRIS en ATSDR zo een toetsingswaarde af van 4600 en 4147 µg/m³, welke door beide instanties afgerond worden tot 5000 en 3800 (1 ppm) µg/m³ respectievelijk. Omwille van

de vergelijkbare toetsingswaarden, de berekening naar continu rekening houdend met het ademvolume en het niet selecteren van de studies in ATSDR omwille van hierboven opgesomde limitaties kiezen we voor de RfC van 5000 µg/m³ afgeleid door EPA IRIS (2005) voor het afleiden van een richtwaarde voor binnenmilieu in het kader van het Vlaams Binnenmilieubesluit.

Besluit

De chronische RfC van 5000 µg/m³ afgeleid door EPA IRIS (2005) is het meest geschikt als basis voor een richtwaarde voor binnenmilieu in het kader van het Vlaams Binnenmilieubesluit.

carcinogene effecten (diepte analyse)

Niet van toepassing

19.5.2. Integratie: niet-carcinogene en carcinogene effecten

Besluit: voorstel richtwaarde toluen binnenmilieu (niet-carcinogene effecten) = 5000 µg/m³ (basis: RfC US-EPA, 2005)

19.6. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS INTERVENTIEWAARDEN

Procedure: richtwaarde, vermenigvuldigd met de ratio LAOEL/NOAEL (zie algemene procedure afleiden interventiewaarde):

De gemiddelde NOAEL van de 10 studies in IRIS EPA is 34 ppm. Drie studies hebben een NOAEL én een LOAEL. De gemiddelde LOAEL is 104 ppm (één studie rapporteert een LOAEL > 100 ppm, deze hebben we gelijkgesteld aan 100 ppm).

Vermits er uit de sleutelstudies onderliggend aan de richtwaarde zowel een LOAEL als een NOAEL waarde kan afgeleid worden, is de interventiewaarde te berekenen als:

Richtwaarde = 5000 µg/m³ (zie 3.5)

NOAEL = 34 ppm

LOAEL waarde = 104 ppm

Ratio LOAEL/NOAEL : 3,1

$$\text{interventiewaarde} = \text{richtwaarde} \times \frac{\text{LOAEL}}{\text{NOAEL}} = 14071 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

Besluit: voorstel interventiewaarde toluen binnenmilieu = 14000 µg/m³(afgerond) (chronisch) (basis: RfC US-EPA (1998) en LOAEL/NOAEL = 3,1)

LITERATUURLIJST

- Abbate, C., Giorgianni, C., Munao, F. & al., e. (1993) Neurotoxicity induced by exposure to toluene: an electrophysiologic study. *Int Arch Occup Environ Health*, 64, 389-392.
- Anses (2011) Valeur toxicologique de référence par inhalation du toluène.
- ATSDR (2000) Toxicological Profile for Toluene, pp. 357.
- ATSDR (2015) Toxicological profile for Toluene. (Draft for Public Comment).
- Baars, A., Theelen, R., Janssen, P., Hesse, J., van Apeldoorn, M., Meijerink, M., Verdam, L. & Zeilmaker, M. (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. In RIVM (ed). RIVM.
- Boey, K., Foo, S. & Jeyaratnam, J. (1997) Effects of occupational exposure to toluene: a neuropsychological study on workers in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*, 26, 84-87.
- Canada, H. (2011) Residential Indoor Air Quality Guideline TOLUENE.
- Cavalleri, A., Gobba, F., Nicali, E. & al., e. (2000) Dose-related color vision impairment in toluene-exposed workers. *Arch Env Health*, 55, 399-404.
- De Brouwere, K. & Cornelis, C. (2016) Protocol for the selection of health-based reference values (RV). VITO.
- EC-JRC (2005) The INDEX project - Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU, pp. 338.
- Echeverria, D., Fine, L., Langolf, G., Schork, A. & Sampaio, C. (1989) Acute neurobehavioural effects of toluene. *Br. J. Ind. Med.*, 46, 483-495.
- Eller, N., Netterstrom, B. & Laursen, P. (1999) Risk of chronic effects on the central nervous system at low toluene exposure. *Occup. Med.*, 49, 389-395.
- EPA IRIS (2005) Toxicological Review of Toluene (Cas No. 108-88-3) Integrated Risk Information System (IRIS).
- Foo, S., Jeyaratnam, J. & Koh, D. (1990) Chronic neurobehavioral effects of toluene. *Br J Ind Med*, 47, 480-484.
- Foo, S., Ngim, C., Salleh, I., Jeyaratnam, J. & Boey, K. (1993) Neurobehavioural effects in occupational chemical exposure. *Environmental Research*, 60, 267-273.
- Health Canada (2011) Residential Indoor Air Quality Guideline - TOLUENE, pp. 4.
- Hillefors-Berglund, M., Liu, Y. & von Euler, G. (1995) Persistent, specific and dose-dependent effects of toluene exposure on dopamine D2 agonist binding in the rat caudate-putamen. *Toxicology*, 100, 185-194.
- Murata, K., Araki, S., Yokoyama, K. & al., e. (1993) Cardiac autonomic dysfunction in rotogravure printers exposed to toluene in relation to peripheral nerve conduction. *Ind Health*, 31, 79-90.
- Muttray, A., Wolters, V., Jung, D. & Konietzko, J. (1999) Effects of high doses of toluene on color vision. *Neurotoxicol. Teratol.*, 21, 41-45.
- Nakatsuka, H., Watanabe, T., Takeuchi, Y. & al., e. (1992) Absence of blue-yellow color vision loss among workers exposed to toluene or tetrachloroethylene, mostly at levels below exposure limits. *Int Arch Occup Environ Health*, 64, 113-117.
- Neubert, D., Gericke, C., Hanke, B. & al., e. (2001) Multicenter field trial on possible health effects of toluene. II. Cross-sectional evaluation of acute low-level exposure. *Toxicology*, 168, 139-183.
- OEHHA (2002) Noncancer chronic Reference Exposure Levels determined using previous methodology - Appendix D3, pp. 619.
- Orbaek, P. & Nise, G. (1989) Neurasthenic complaints and psychometric function of tolueneexposed rotogravure printers. *Am. J. Ind. Med.*, 16, 67-77.

- Schäper, M., Demes, P., Kiesswetter, E. & al., e. (2004) Colour vision and occupational toluene exposure: results of repeated examinations. *Toxicol Lett*, 151, 193-202.
- Schäper, M., Demes, P., Zupanic, M. & al., e. (2003) Occupational toluene exposure and auditory function: results from a follow-up study. *Ann Occup Hygiene*, 47, 193-502.
- Schäper, M., Seeber, A. & van Thriel, C. (2008) The effects of toluene plus noise on hearing thresholds: an evaluation based on repeated measurements in the German printing industry. *Int J Occup Med Environ Health*, 21, 191-200.
- Seeber, A., Demes, P., Kiesswetter, E. & al., e. (2005) Changes of neurobehavioral and sensory functions due to toluene exposure below 50 ppm? *Environ Toxicol Pharmacol*, 19, 635-643.
- Seeber, A., Schäper, M., Zupanic, M. & al., e. (2004) Toluene exposure below 50 ppm and cognitive function: a follow-up study with four repeated measurements in rotogravure printing plants. *Int Arch Occup Environ Health*, 77, 1-9.
- Umweltbundesamt (2016) Richtwerte I und II für Stoffe der Innenraumlufte.
- Von Sagunski, H. (1996) Richtwerte für Innenraumlufte: Toluol. *Bundesgesundhbl.*, 11, 416-421.
- Vrca, A., Bozicevic, D., Karacic, V. & al., e. (1995) Visual evoked potentials in individuals exposed to long-term low concentrations of toluene. *Arch Toxicol*, 69, 337-340.
- WHO (2000) Air Quality Guidelines for Europe WHO Regional Publications, European Series.
- WHO (2010) WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants. World Health Organization, Geneva.
- Yin, S., Li, G., Hu, Y., Zhang, X., Jin, C., Inoue, O., Seiji, K., Kasahara, M., Nakatsuka, H. & Ikeda, M. (1987) Symptoms and signs of workers exposed to benzene, toluene, or the combination. *Ind. Health*, 25, 113-130.
- Zavalic, M., Mandic, Z., Turk, R. & al., e. (1998a) Assessment of colour vision impairment in male workeres exposed to toluene generally above occupational exposure limits. *Occup Med*, 48, 175-180.
- Zavalic, M., Mandic, Z., Turk, R. & al., e. (1998b) Quantitative assessment of color vision impairment in workers exposed to toluene. *Am J Ind Med*, 33, 297-304.
- Zupanic, M., Demes, P. & Seeber, A. (2002) Psychomotor performance and subjective symptoms at low level toluene exposure. *Occup Environ Med*, 59, 263-268.

20. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor trichlooretheen

Volgens format 'protocol selectie gezondheidkundige toetsingswaarden (De Brouwere & Cornelis, 2016):

20.1. BLOOTSTELLINGSSITUATIE

- » Vraagstelling: gezondheidkundige afleiding van richt – en interventiewaarde voor trichlooretheen C_2HCl_3 in binnenlucht
- » Te gebruiken in generieke context; toe te passen op verschillende types binnenmilieus (woningen, scholen, openbare gebouwen,...); dus ook locaties waar gevoelige groepen kunnen aanwezig zijn

20.2. ALGEMENE INFORMATIE

Stof identificatie (naam, CAS nr)	Trichlooretheen (CAS nr 79-01-6)
Datum van afleiding	November 2016
Auteur	Lieve Geerts (VITO)
Reviewer	Mirja Van Holderbeke (VITO)
Blootstellingsduur en –route	Inhalatie, chronische blootstelling
Context voor het gebruik van de richtwaarde	Generieke context; te gebruiken bij evaluatie van trichlooretheenmetingen in het binnenmilieu

20.3. GETRAPPT NIVEAU VAN SELECTIE

'in-depth evaluation' werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (binnenmilieubesluit)

20.4. CLASSIFICATIE VAN CARCINOGENITEIT

Trichlooretheen wordt door de EU-CLP, IARC, US-EPA (IRIS) en NTP (14th Edition RoC lijst¹⁰⁰) als carcinogeen beschouwd (Tabel 48).

Tabel 48: classificatie van carcinogeniteit voor trichlooretheen volgens IARC, US EPA, EU-CLP en NTP

Agentscha p	Datum	Classificatie	Bron/hyperlink
IARC	2014	Group 1 Carcinogenic to humans	http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php (Volume 106)
US EPA	2012	Carcinogenic to humansl by all routes	https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0199_summary.pdf
EU-CLP	2008 (CLP00)	Carc 1B: (H350) presumed to have carcinogenic potential for humans; based largely on animal evidence	https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/124309
NTP	14 th RoC (2016)	Known to be a human carcinogen	http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/trichloroethylene.pdf

Geraadpleegde bronnen:

- IARC classification: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php
- US EPA classification: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=199
- EU-CLP classification: <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/124309>
- NTP (National Toxicology Program): report on carcinogens: <http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index-1.html>

Conclusie: Consistente classificatie; trichlooretheen wordt door de vier instanties als carcinogeen beschouwd; bijgevolg dient bij het afleiden van richt- en interventiewaarden zowel met niet-carcinogene als met carcinogene effecten rekening gehouden te worden.

20.5. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS RICHTWAARDEN

Onderzochte bronnen (primaire, secundaire en tertiaire bronnen uit protocol toetsingswaarden):

Primaire bronnen

WHO, Guidelines for Indoor Air Quality: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2010/who-guidelines-for-indoor-air-quality-selected-pollutants>

WHO, Guidelines for Ambient Air Quality: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf

US EPA IRIS: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0199_summary.pdf

ATSDR Minimal Risk Level (MRL): <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=173&tid=30>

¹⁰⁰ November 2016

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor trichlooretheen

Resultaat: trichlooretheen komt aan bod in de buitenluchtkwaliteitsrichtlijnen van WHO (2010) en de richtlijnen voor binnenlucht van WHO (2000). US-EPA heeft een chronische limietwaarde afgeleid voor zowel carcinogene als niet carcinogene effecten van trichlooretheen. ATSDR heeft een intermediaire MRL afgeleid, en een voorstel voor een chronische MRL gepubliceerd.

Secundaire bronnen

Cal EPA OEHHA Reference Exposure Level (REL) en unit risks:

<http://oehha.ca.gov/chemicals/trichloroethylene>

ANSES Valeur Toxicologique de Référence (VTR): <https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-reference-vtr>

Health Canada : <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php>

Resultaat: Cal EPA OEHHA heeft een chronische REL afgeleid voor niet carcinogene effecten en een eenheidsrisico voor carcinogene effecten van trichlooretheen.

Tertiaire bronnen

Bijkomend werd als tertiaire bron ook de onderbouwing van de Franse binnenmilieunormen onderzocht: <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2004etVG006Ad.pdf>

Voor trichlooretheen heeft ANSES een intermediaire limiet afgeleid, die gebaseerd is op niet-carcinogene effecten, en een chronische limiet gebaseerd op carcinogeniteit.

In Duitsland staat trichlooretheen niet op de lijst van stoffen waarvoor Duitse Richtwaarden voor het binnenmilieu beschikbaar zijn.

(<http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/german-committee-on-indoor-guide-values>)

In het INDEX project (2005) wordt trichlooretheen wel vermeld, maar zonder limietwaarde (EC-JRC, 2005): http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_exs_02.pdf;

RIVM database: volgende bronnen vermelden trichlooretheen:

- Uit de RIVM bronnen die vermeld worden in het protocol toetsingswaarden:
<http://www.rivm.nl/rvs/Normen>:
- <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>: (Baars *et al.*, 2001)
- In het RIVM document 'binnenmilieurichtlijnen' (RIVM, 2007)
http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2008/februari/Health_based_guideline_values_for_the_indoor_environment

20.5.1. Niet carcinogene effecten (in depth evaluation)

In Tabel 49 wordt een overzicht gegeven van de toetsingswaarden voor trichlooretheen in binnen- en buitenmilieu, gebaseerd op niet-carcinogene effecten.

Tabel 49: overzicht van niet-carcinogene toetsingswaarden voor intermediaire en chronische blootstelling aan trichlooretheen (uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen)

Instantie	Benaming	Waarde
EU risk assessment (ECB, 2004)	NOAEL	100 ppm
ATSDR (1997)	MRL, intermediair	0,1 ppm (537 µg/m ³) ¹⁰¹
ATSDR (2014) draft	MRL, chronisch	0,0004 ppm (2 µg/m ³)
EPA (2011)	RfC, chronisch	2,3 µg/m ³
Cal EPA (OEHHA, 2008)	REL, chronisch	600 µg/m ³
ANSES (2009)	Intermediaire VGAI ¹⁰² , blootstelling: 14 dagen – 1 jaar	800 µg/m ³

EU Risk Assessment (2004)

De NOAEL voor niet-kanker effecten na chronische inhalatoire blootstelling die wordt weerhouden in het EU-RAR (2004) is gebaseerd op een studie waarin Sprague-Dawley ratten, B6C3F1 muizen en Swiss muizen werden blootgesteld aan trichlooretheen concentraties van 0, 100, 300 of 600 ppm, 7 uur/dag, 5 dagen/week gedurende 104 (ratten) of 78 (muizen) weken (Maltoni *et al.*, 1986). Meganucleocytose in de niertubuli werd geregistreerd na 300 ppm (20%) en 600 ppm (78%) bij mannelijke ratten. Op basis hiervan werd 100 ppm weerhouden als NOAEL (ECB, 2004).

US-EPA (2011)

Trichlooretheen heeft een effect op zeer veel orgaansystemen en orgaanfuncties en zijn toxicologie is daarom moeilijk in kaart te brengen. De databank met toxicologische gegevens voor trichlooretheen is zeer omvangrijk. In haar IRIS-rapport opteert US-EPA ervoor om voor verschillende types van effecten (neurologische, immunologische, levereffecten, etc.) een kwantitatieve screening te doen van al de beschikbare studies met dosis-respons gegevens. Zo werden de meer gevoelige eindpunten (laagste effectconcentraties) in kaart te gebracht en werd voor elk van die eindpunten een RfC-waarde afgeleid. In een uiteindelijke syntheseoefening wordt tenslotte één enkele generieke RfC afgeleid die voldoende bescherming biedt voor alle effecten.

Het uiteindelijke doel van het selecteren van een generieke RfC die wordt onderbouwd door voldoende verschillende studies is dat er bescherming wordt geboden voor de meest gevoelige effecten (ontwikkeling, nieren en immunologisch). Neurologische effecten en effecten op de reproductie lijken een grootteorde minder gevoelig te zijn, en levereffecten twee grootteorden.

¹⁰¹ Conversie van ppm naar mg/m³ (bij 25°C en 1 atm): conversiefactor = MW/24,45 = 131,39/24,45
→ 1 ppm = 5,37 mg/m³

¹⁰² Valeur guide de qualité d'air interieur

De kandidaat RfC-waarden voor de verschillende effecttypes vallen binnen een bereik van 0,0003 tot 0,9 ppm. US-EPA opteert er niet voor de laagste RfC te selecteren omdat deze mogelijk niet representatief is voor alle mogelijke effecten onder beschouwing. Daarom valt de keuze op een RfC die door zoveel mogelijk andere RfCs voor andere effecten wordt ondersteund. Dit levert een meer robuuste RfC, want minder onderhevig aan beperkingen van individuele studies, en omdat éénzelfde RfC bescherming biedt voor meerdere niet-kankereffecten. Al bij al wordt een generieke inhalatoire RfC van 0,0004 ppm ($0,002 \text{ mg/m}^3$)¹⁰¹ voorgesteld. Deze waarde is de naar boven afgeronde waarde van de RfCs voor de twee kritische effecten (0,00033 ppm voor schildkliergewicht (immunotoxiciteit) van muizen (Keil *et al.*, 2009) en 0,00037 ppm voor hartafwijkingen bij ratten (Johnson *et al.*, 2003), en ligt binnen 25% van de RfC waarden voor andere effecten. Beide studies zijn orale studies en hiervan werd via route-naar-route extrapolatie een toetsingswaarde voor inhalatie (RfC) afgeleid (EPA, 2011).

ATSDR (1997)

Op basis van een studie op JCL-Wistar ratten door Arito *et al.* (1994) waarbij de dieren werden blootgesteld aan inhalatoire doses van 0, 50, 100 of 300 ppm trichlooretheen gedurende 6 weken, 5 d/w en 8u/d, leidt ATSDR een middellange termijn MRL af van 0,1 ppm ($537 \mu\text{g/m}^3$)¹⁰¹. Deze MRL is gebaseerd op een "weinig ernstige" LOAEL van 50 ppm gebaseerd op vertraagde hartslag en verstoord slaapritme. Een verstoord hartritme en verstoorde slaappatronen (slaapapneu) werden ook bij mensen geobserveerd die waren blootgesteld aan organische solventen.

Op deze LOAEL werd een onzekerheidsfactor 300 toegepast (10 voor het gebruik van een LOAEL, 3 voor de extrapolatie van dierproeven naar de mens en 10 voor humane variabiliteit). Door toepassing van deze onzekerheidsfactor en een omrekeningsfactor om inhalatoire blootstelling bij ratten om te rekenen naar de mens, wordt een middellange inhalatoire MRL bekomen van 0,147 ppm en afgerond naar 0,1 ppm.

ATSDR heeft het ontwerp 'Toxicological profile' voor trichlooretheen gepubliceerd op haar website (ATSDR, 2014). Voor chronische inademing wordt de RfC van US-EPA (2011) overgenomen (0,0004 ppm of $0,002 \text{ mg/m}^3$)¹⁰¹.

Cal EPA OEHHA (2000)

Cal EPA leidt een chronische REL af van $600 \mu\text{g/m}^3$ (OEHHA, 2008). Deze waarde is gebaseerd op een studie van Vandervort en Polnkoff (1973) naar de gevolgen van een 8 jaar durende blootstelling van arbeiders aan trichlooretheen. De arbeiders werden getest op verschillende niet-specifieke neurologische eindpunten. Voor het afleiden van de LOAEL werden tijdsgewogen gemiddelde blootstellingsregimes (time-weighted averages; TWA) berekend. Bij een TWA van 170 mg/m^3 werden de hoogste incidenties aan nadelige effecten genoteerd (LOAEL). Onzekerheid bij deze afleiding behelst het klein aantal arbeiders in de studie (n=19), de geringe effecten die worden gerapporteerd en het ontbreken van een NOAEL. Voor het afleiden van de chronische REL wordt uiteindelijk een onzekerheidsfactor 100 (10 voor het gebruik van een LOAEL en 10 voor intraspeciesverschillen) toegepast (OEHHA, 2008).

ANSES (2009)

ANSES leidt een intermediaire toetsingswaarde voor binnenlucht af van $800 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (ANSES, 2009). Deze waarde is gebaseerd op een ratstudie waarbij de volgende neurologische effecten werden geobserveerd: vermindering van de waakzaamheid en wijzigingen van de slaap, bij blootstelling aan $270 \text{mg}/\text{m}^3$. ANSES beschouwt neurotoxiciteit als effect bij intermediaire blootstelling.

Discussie

In het recente IRIS rapport heeft US-EPA specifieke RfCs afgeleid voor kritische effecten op verschillende organen (zenuwstelsel, nieren, lever), op reproductie en op het immunologisch systeem (US-EPA, 2011). Op basis van de totaliteit van de dataset, de betrouwbaarheid van individuele studies, en extrapolatie vanuit drinkwaterstudies werd één generieke RfC bepaald, nl. $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Deze generieke RfC ligt beduidend beneden de chronische toetsingswaarde (REL) die is voorgesteld door Californië ($600 \mu\text{g}/\text{m}^3$). De chronische REL-waarde ($600 \mu\text{g}/\text{m}^3$) is mogelijk onvoldoende beschermend; ze ligt tevens in de buurt van de intermediaire toetsingswaarden van ANSES ($800 \mu\text{g}/\text{m}^3$) en ATSDR ($540 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Deze intermediaire toetsingswaarden liggen aanzienlijk hoger dan de chronische RfC ($2 \mu\text{g}/\text{m}^3$), wat begrijpelijk is aangezien het bij een intermediaire duur over een kortere blootstellingsperiode gaat. In een voorstel uit 2014 neemt ATSDR de RfC over als chronische toetsingswaarde ($2 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

Besluit

Wegens de uitgebreide onderbouwing met meerdere studies, wordt de RfC van $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (US-EPA, 2011) voorgesteld als toxicologische grenswaarde voor inhalatoire blootstelling aan trichlooretheen.

20.5.2. Carcinogene effecten (in depth evaluation)

In Tabel 50 wordt een overzicht gegeven van de toetsingswaarden voor trichlooretheen in binnen- en buitenmilieu, gebaseerd op carcinogene effecten.

Tabel 50: overzicht van carcinogene toetsingswaarden voor chronische blootstelling aan trichlooretheen (uit primaire, secundaire en tertiaire bronnen)

Instantie	Benaming	Waarde
WHO (2010)	Indoor Air Quality Guidelines	2,30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ¹⁰³
WHO (2000)	Ambient Air Quality Guidelines for Europe 2 nd ed.	2,30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ¹⁰³
IRIS (EPA, 2011)	eenheidsrisico inhalatie	0,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ¹⁰³
ANSES (2009)	Chronische VGAT ⁹⁴ ,	2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ¹⁰³
CAL EPA (OEHHA, 2011)	Eenheidsrisico inhalatie	0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ¹⁰³
Nederland (RIVM, 2011)	Buitenlucht: streefwaarde met verwaarloosbaar risico	2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Nederland (RIVM, 2007; 2011)	Binnenlucht	200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Nederland (RIVM, 2011)	Buitenlucht: verwaarloosbaar risiconiveau	2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Nederland RIVM (Baars <i>et al.</i> , 2001)	Buitenlucht: Toelaatbare Concentratie in Lucht (TCL)	200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

WHO (2000, 2010)

Voor het afleiden van het inhalatoir eenheidsrisico beschouwt WHO trichlooretheen als een genotoxisch carcinogeen. WHO (2000) past een lineair getrapt (multistage) model toe op de meest gevoelige carcinogeniteitsgegevens bij muizen en ratten (Maltoni *et al.*, 1986; 1988). Op deze wijze bekomt WHO eenheidsrisico's van $9,3 \times 10^{-7}$ en $4,3 \times 10^{-7}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹ voor respectievelijk pulmonaire adenomen/carcinomen bij muizen blootgesteld aan 600 ppm trichlooretheen voor 78 weken en Leydig cel tumoren in de testes van Sprague-Dawley ratten blootgesteld aan 600 ppm trichlooretheen voor 104 weken. Gebaseerd op het meest gevoelige eindpunt (Leydig cel tumoren in de testes) wordt $4,3 \times 10^{-7}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹ als richtlijn weerhouden. Hetzelfde eenheidsrisico wordt herbevestigd voor trichlooretheen in binnenhuislucht (WHO, 2010). Op basis van dit eenheidsrisico, kan berekend worden dat een concentratie van $2,30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ kan leiden tot het optreden van één extra kanker geval per 10^6 blootgestelde personen.

US-EPA (2011)

Voor het afleiden van het eenheidsrisico's voor het optreden van kanker via inhalatie baseert US-EPA (2011) zich voornamelijk op gegevens van epidemiologische studies, die ondersteund worden door gegevens uit dierproeven.

Na een grondige analyse selecteert US-EPA (2011) een eenheidsrisico van 4×10^{-6} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹ gebaseerd op humane nierkankerincidentie gerapporteerd door Charbotel *et al.* (2006), en gecorrigeerd voor potentiële kankerrisico's op andere locaties. Charbotel *et al.* (2006) rapporteert een significante dosis-responsrelatie tussen cumulatieve blootstelling aan trichlooretheen en

¹⁰³ Bij $1:10^6$ extra kankerrisico

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor trichlooretheen

niercelcarcinoom. Deze waarde wordt onderbouwd chronische dierproeven met eenheidsrisico's tussen 2×10^{-6} en 3×10^{-5} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹.

Het meest gevoelige eenheidsrisico afgeleid uit deze dierexperimenten na inhalatoire blootstelling bedroeg 2×10^{-5} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹ op basis van adenomen en carcinomen van de nier bij ratten (Maltoni et al., 1986). Het tweede meest gevoelige eenheidsrisico afgeleid uit inhalatoire dierexperimenten (2×10^{-6} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹) is gebaseerd op een studie naar lymfomen bij vrouwelijke muizen (Henschler et al., 1980). Tenslotte levert een PBPK-model gebaseerde route-naar-route extrapolatie naar een inhalatoir eenheidsrisico vanuit de meest gevoelige orale dierstudies op Osborne-Mendel ratten (niertumoren) en Marshall ratten (kanker van de testes) eenheidsrisico's van respectievelijk 3×10^{-5} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹ en 8×10^{-6} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹ (NTP, 1988).

Op basis van het uiteindelijke eenheidsrisico (4×10^{-6} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹), kan berekend worden dat een concentratie van $0,25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ kan leiden tot het optreden van één extra kankergeval per 10^6 blootgestelde personen. US-EPA rondt dit getal af naar $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Cal EPA OEHHA (2009)

De evaluatie van inhalatoire risico's door CAL EPA is gebaseerd op de dosis-responsdata uit 4 studies waarin muizen werden blootgesteld aan trichlooretheen via inhalatoire blootstelling (Bell et al., 1978; Henschler et al., 1980; Fukuda et al., 1983; Maltoni et al., 1986) (OEHHA, 2011). De waargenomen effecten omvatten verhoogde incidentie van hepatocellulaire carcinomen en adenomen bij mannelijke muizen en een verhoogde incidentie van longadenocarcinomen en maligne lymfomen bij vrouwelijke muizen. Het uiteindelijk afgeleide inhalatoire eenheidsrisico voor trichlooretheen werd berekend als het geometrisch gemiddelde van de eenheidsrisico's berekend op basis van de gemetaboliseerde doses (PBPK model) uit deze individuele studies, nl. $2,0 \times 10^{-6}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹.

ANSES 2009

Voor het afleiden van een eenheidsrisico baseert ANSES zich op twee chronische studies met muizen (Maltoni et al., 1986) en ratten (Maltoni et al., 1988) waarbij respectievelijk pulmonaire adenomen/carcinomen bij Swiss muizen en Leydig cel tumoren bij Sprague-Dawley ratten voorkwamen. ANSES leidt uit beide studies één eenheidsrisico af van $4,3 \times 10^{-7}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹. ANSES geeft een extra levenslang kankerrisico's voor $1/10^5$ en $1/10^6$ blootgestelde personen, en rondt de getallen af naar respectievelijk 20 en $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. ANSES beschouwt $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ als haalbaar, en $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ als eerste te halen niveau.

Discussie:

In het IRIS rapport (US-EPA, 2011) wordt een eenheidsrisico van 4×10^{-6} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹ afgeleid op basis van de ontwikkeling van niertumoren bij arbeiders (Charbotel et al., 2006); de waarde is aangepast voor de kans op non-Hodgkin lymfoom en leverkanker. US-EPA heeft ook een aantal eenheidsrisico's afgeleid uit dierproeven en het hoogste eenheidsrisico vertrekkende van een inhalatiestudie is 2×10^{-5} per $\mu\text{g}/\text{m}^3$, op basis van het voorkomen van adenomen en carcinomen in nieren van vrouwelijke muizen (Maltoni et al., 1986). Naast het afleiden van een eenheidsrisico uit een epidemiologische inhalatiestudie heeft IRIS bovendien eenheidsrisico's voor inhalatie afgeleid uit orale studies, via een route-naar-route extrapolatie. De hoogste eenheidsrisico's die op die manier werden afgeleid zijn 3×10^{-5} per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en 8×10^{-6} per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ voor respectievelijk nier- en testistumoren in ratten

(NTP, 1988). Het voorgestelde eenheidsrisico ($4 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$) is een factor 2 minder streng dan de laagste ($8 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$) van deze beide waarden.

Voor het afleiden van een eenheidsrisico beschouwt WHO (2000) trichlooretheen als een genotoxisch carcinogeen. Op basis van twee chronische studies met muizen (Maltoni et al., 1986) en ratten (Maltoni et al., 1988) berekent WHO eenheidsrisico's van $9,3 \times 10^{-7}$ en $4,3 \times 10^{-7} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ voor respectievelijk pulmonaire adenomen/carcinomen bij Swiss muizen en Leydig cel tumoren bij Sprague-Dawley ratten. Dit laatste wordt als het meest gevoelige eindpunt beschouwd en daarom heeft WHO $4,3 \times 10^{-7} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ als eenheidsrisico weerhouden. Deze waarde werd overgenomen voor trichlooretheen in binnenhuislucht (WHO, 2010). De concentratie bij een extra levenslang kankerrisico van $1/10^6$ is $2,30 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

De Nederlandse norm voor binnenlucht ($200 \mu\text{g}/\text{m}^3$) lijkt in de lijn te liggen van de concentratie die overeen komt met een extra levenslang kankerrisico van $1/10^4$.

CAL EPA OEHHA heeft in 2009 een eenheidsrisico afgeleid gebaseerd op de resultaten van 4 dierstudies. Het uiteindelijk afgeleide inhalatoire eenheidsrisico voor trichlooretheen werd berekend als het geometrisch gemiddelde van de eenheidsrisico's berekend op basis van de gemetaboliseerde doses (PBPK model) uit deze individuele studies, nl. $2,0 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$.

Besluit:

Aangezien de studie van Charbotel (2006) gebaseerd is op humane data van een goede kwaliteit, kan interspeciesextrapolatie en de hiermee gepaard gaande onzekerheid vermeden worden. Daarom wordt het eenheidsrisico dat door US-EPA is afgeleid uit deze studie ($4 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$) geselecteerd als toxicologisch criterium. Deze waarde is één grootteorde strenger dan het eenheidsrisico van WHO ($4,3 \times 10^{-7} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$).

Wanneer het eenheidsrisico van US-EPA (2011) ($4 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$) omgezet wordt naar een concentratie bij een extra levenslang kankerrisico van $1/10^6$, dan bekomen we een waarde van $0,25 \mu\text{g}/\text{m}^3$, die door US-EPA afgerond wordt naar $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. De concentratie bij een extra levenslang kankerrisico van $1/10^5$ is $2,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$, door US EPA afgerond tot $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Deze waarde is gelijk aan de Nederlandse streefwaarde met verwaarloosbaar risico voor buitenlucht.

Voorstel eenheidsrisico inhalatie: $4 \cdot 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$

20.5.3. Integratie: niet-carcinogene en carcinogene effecten

Gezien de carcinogeniteit en de lagere waarde afgeleid voor extra kankerrisico bij $1/10^6$ (t.o.v. limietwaarde voor niet carcinogene eigenschappen), nemen we de waarde gebaseerd op carcinogene eigenschappen over.

Dus: $\text{richtwaarde} = 10^{-6} \div \text{eenheidsrisico}$

$$\rightarrow \text{richtwaarde} = 10^{-6} \div 4 \times 10^{-6} \text{ per } \frac{\mu\text{g}}{\text{m}^3} = 0,25 \frac{\mu\text{g}}{\text{m}^3} \text{ (US EPA rond af tot } 0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3)$$

$$\rightarrow \text{Afgerond: richtwaarde} = 0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

Besluit: voorstel richtwaarde trichlooretheen binnenmilieu (carcinogene effecten) = 0,2 µg/m³ (basis: eenheidsrisico US-EPA (2011); en aanvaardbaar carcinogeen risico voor richtwaarde: 1-10⁻⁶)

20.6. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS INTERVENTIEWAARDEN

Op basis van de algemene procedure afleiden richt- en interventiewaarden (De Brouwere & Stranger, 2016) wordt de richtwaarde gebaseerd op carcinogene effecten gekozen als de concentratie overeenkomstig een extra kankerrisico van 10⁻⁶ en de interventiewaarde gebaseerd op carcinogene effecten gekozen als de concentratie overeenkomstig met een extra kankerrisico van 10⁻⁵.

De concentratie bij een extra levenslang kankerrisico van 1/10⁵, berekend op basis van het eenheidskankerrisico van US-EPA, is 2,5 µg/m³.

Besluit: voorstel interventiewaarde trichlooretheen binnenmilieu = 2,5 µg/m³ (chronisch) (basis: eenheidsrisico US-EPA (2011); en aanvaardbaar carcinogeen risico voor richtwaarde: 1-10⁻⁵)

LITERATUURLIJST

- ANSES (2009) Valeurs guides de qualité d'air intérieur. Le trichloroéthylène. afsset.
- Arito, H., Takahashi, M. & Ishikawa, T. (1994) Effect of subchronic inhalation exposure to low level trichloroethylene on heart rate and wakefulness-sleep in freely moving rats. *Sango Igaku*, 36, 1-8.
- ATSDR (1997) Toxicological Profile for Tetrachloroethylene, pp. 318.
- ATSDR (2014) Draft toxicological profile of trichloroethylene.
- Baars, A., Theelen, R., Janssen, P., Hesse, J., van Apeldoorn, M., Meijerink, M., Verdam, L. & Zeilmaker, M. (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. In RIVM (ed). RIVM.
- Bell, Z., Olson, K. & Benya, T. (1978) Final report of audit findings of the manufacturing chemists association (mca): administered trichloroethylene (tce) chronic inhalation study at industrial bio-test laboratories.
- Charbotel, B., Fevotte, J., Hours, M., Martin, J. & Bergeret, A. (2006) Case-control-study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. Part II: Epidemiological aspects. *Ann. Occup. Hyg.*, 50, 777-787.
- De Brouwere, K. & Cornelis, C. (2016) Protocol for the selection of health-based reference values (RV). VITO.
- De Brouwere, K. & Stranger, M. (2016) Voorstel voor herziening richt-en interventiewaardes chemische factoren van het Vlaams BinnenMilieu ('BiMi') Besluit (B VI Reg 11 juni 2004, BS 19/10/2004) Referentietoek Binnenmilieu. VITO, Mol.
- EC-JRC (2005) The INDEX project - Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU, pp. 338.
- ECB (2004) European Union Risk Assessment Report: trichloroethylene (CAS N° 79-01-6) (EINECS N° 201-167-4). European Chemicals Bureau.
- EPA (2011) Toxicological review of Trichloroethylene - Chapter 5 and 6.
- European Union (2008) Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances, and mixtures L353. Official Journal of the European Union.
- Fukuda, K., Takemoto, K. & Tsuruta, H. (1983) Inhalation carcinogenicity of trichloroethylene in mice and rats. *Ind Health*, 243-254.
- Henschler, D., Romen, W., Alsasser, H., Reichert, D., Eder, E. & Radwan, Z. (1980) Carcinogenicity of trichloroethylene by longterm inhalation in three animal species. *Archives of Toxicology*, 237-247.
- IARC (2014) Trichloroethylene, tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 106.
- Johnson, P., Goldberg, S., Mays, M. & Dawson, B. (2003) Threshold of trichloroethylene contamination in maternal drinking waters affecting fetal heart development in rat. *Env. Health Perspectives*, 111, 4.
- Keil, D., Peden-Adams, M., Wallace, S., Ruiz, P. & Gikesson, G. (2009) Assessment of trichloroethylene (TCE) exposure in murine strains genetically-prone and non-prone to develop autoimmune disease. *Journal of Environmental Science and health, Part A: Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering*, 44, 11.
- Maltoni, C., Lefemine, G. & Cotti, G. (1986) Experimental research on trichloroethylene carcinogenesis. Princeton, NJ.
- Maltoni, C., Lefemine, G. & Cotti, G. (1988) Long-term carcinogenicity bioassays on trichloroethylene administered by inhalation to Sprague-Dawley rats and B6C3F1 mice. *Ann. N. Acad. Sci.*, 534, 316-342.
- National Toxicological Program (NTP) (2016) Trichloroethylene CAS No. 79-01-6 Report on Carcinogens, Fourteenth Edition.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor trichlooretheen

NTP (1988) NTP Toxicology and carcinogenesis studies of trichloroethylene (CAS No 79-01-6) in four strains of rats (ACI, August, Marshall, Osborne-Mendel) (Gavage studies). National Toxicology Program Technical Report Series, Springfield, pp. 1-299.

OEHHA (2008) Technical Supporting Document for Noncancer RELs, Appendix D. Individual Acute, 8-Hour, and Chronic Reference Exposure Level Summaries (updated July 2014). In OEHHA (ed) TSD for Noncancer RELs.

OEHHA (2011) 2009 Technical Support Document for Cancer Potency Factors , Appendix B: Chemical-Specific Summaries of the Information Used to Derive Unit Risk and Cancer Potency Values.

RIVM (2007) Health-based guideline values for the indoor environment.

RIVM (2011) Luchtnormen voor 31 prioritaire stoffen. Road-map Normstelling.

US EPA (2012) Trichloroethylene; CASN 79-01-6 Integrated Risk Information System (IIRIS). U.S. Environmental Protection Agency.

WHO (2000) Air Quality Guidelines for Europe WHO Regional Publications, European Series.

WHO (2010) WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants. World Health Organization, Geneva.

21. Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Totale Vluchtige Organische Stoffen (TVOS)

Volgens format 'protocol selectie gezondheidkundige toetsingswaarden (De Brouwere en Cornelis, 2016):

21.1. BLOOTSTELLINGSSITUATIE

- » Vraagstelling: gezondheidkundige afleiding van richt- en interventiewaarden voor TVOS (Totale Vluchtige Organische Stoffen) in binnenlucht
- » Te gebruiken in generieke context; toe te passen op verschillende types binnenmilieus (woningen, scholen, openbare gebouwen,...); dus ook locaties waar gevoelige groepen kunnen aanwezig zijn

21.2. ALGEMENE INFORMATIE

Stof identificatie (naam, CAS nr)	TVOS: Totale Vluchtige Organische Stoffen; CAS nr: niet van toepassing (zie tekst)
Datum van afleiding	November 2016
Auteur	Katleen De Brouwere (VITO)
Reviewer	Lieve Geerts (VITO)
Blootstellingsduur – en route	Inhalatie, chronische blootstelling
Context voor het gebruik van de richtwaarde	Generieke context; te gebruiken bij evaluatie van TVOS metingen in het binnenmilieu

De meest gangbare definitie (ISO 16000-6¹⁰⁴ and EN 16516¹⁰⁵) voor Totale Vluchtige Organische Stoffen (TVOS) luidt als volgt: “de som van alle gedetecteerde vluchtige organische stoffen (staalname: Tenax TA), die elueren uit een niet-polaire of licht polaire gaschromatografie scheidingskolom tussen (en inclusief) n-hexaan en n-hexadecaan (n-C6 en n-C16), gemeten met een massa selectieve detector (massaspectrometrie, MS), en gekwantificeerd als toluen-equivalent”.

Deze definitie bestrijkt alle organische stoffen met een kookpunt tussen ongeveer 68 °C en 287 °C.

Binnen het palet van TVOS-stoffen zit bijgevolg een zeer breed spectrum van individuele vluchtige stoffen, met een grote verscheidenheid aan chemische en toxicologische eigenschappen (aromatische koolwaterstoffen, alkanen, aldehydes, esters, terpenen,...).

¹⁰⁴ ISO 16000-6 Indoor Air – Part 6: Determination of volatile organic compounds in indoor and test chambers by active sampling on Tenax sorbent, thermal desorption and gas chromatography using MS or MS-FID

¹⁰⁵ EN 16516 Assessment of dangerous substances – Determination of emissions into indoor air.

21.3. GETRAPPT NIVEAU VAN SELECTIE

'in-depth evaluation' werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (binnenmilieubesluit)

21.4. CLASSIFICATIE VAN CARCINOGENICITEIT

Niet van toepassing:

Classificatie van carcinogeniteit voor TVOS als groep is niet mogelijk, vermits de grote verscheidenheid aan componenten. Binnen het spectrum van TVOS komen zowel carcinogene als niet-carcinogene stoffen voor.

21.5. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS RICHTWAARDEN

21.5.1. niet-carcinogene effecten

De richt-en interventiewaarden voor TVOS hebben geen formele gezondheidskundige onderbouwing zoals de andere stoffen in het BiMi-besluit. Ook andere landen waar TVOS richtwaarden in voege zijn, hebben afgeweken van een klassieke, toxicologisch onderbouwing voor de richtwaarden voor TVOS. Het ontbreken van goede dosis-respons curves tussen gezondheidseffecten en TVOS niveaus in binnenmilieus is ook de voornaamste belemmering om een goed onderbouwde richtlijn voor TVOS in binnenmilieu te ontwikkelen (ECA 19, 1999; Hutter et al. 2005).

Binnen het palet van TVOS-stoffen zit immers een breed spectrum van individuele stoffen, met een grote verscheidenheid aan toxicologische eigenschappen. Bijgevolg is het voor dergelijke somparameters niet mogelijk om eenduidige referentiewaarde af te leiden, die beschermend is voor alle mogelijke samenstellingen van VOS voorkomend in binnenlucht.

Naast de grote verscheidenheid aan stoffen die vallen onder het spectrum van TVOS, is de samenstelling van dit TVOS mengsel sterk variabel, naargelang het type binnenmilieu en de bronnen aanwezig in het binnenmilieu.

Toch is het opstellen van een richt-en interventiewaarde voor TVOS zinvol, vooral als screening-instrument. Immers, snellere en goedkopere analyses van TVOS kunnen als screening ingezet worden, en op basis van deze screeningsresultaten kan al dan niet overgegaan worden tot component-specifieke analyses.

Omwille van de complexe en variabele samenstelling van TVOS zijn de klassieke toxicologische bronnen uit het protocol toetsingswaarden (die component-specifiek georiënteerd zijn) niet van toepassing voor het afleiden van richt-en interventiewaarden van TVOS.

In plaats daarvan werden de wetenschappelijk-technische onderbouwing van buitenlandse richt-en interventiewaarden voor TVOS opgezocht (cfr. oplistijng uit referentietask binnenmilieu, 2013; zie Tabel 51).

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Totale Vluchtige Organische Stoffen (TVOS)

Tabel 51 Richt- of advieswaarden voor TVOS (bron: referentietraak binnenmilieu, 2013)

	Richt- of advieswaarde
Richtwaarde Vlaams Binnenmilieubesluit	$\leq 200 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Duitse Agöf	$1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Duitse Richtwaarde voor TVOC	Niveau 1: $< 0,3 \text{ mg}/\text{m}^3$ Niveau 2: $0,3 - 1 \text{ mg}/\text{m}^3$ Niveau 3: $1-3 \text{ mg}/\text{m}^3$ Niveau 4: $3-10 \text{ mg}/\text{m}^3$ Niveau 5: $10 - 25 \text{ mg}/\text{m}^3$
Finse classificatie voor het binnenklimaat	$200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ $600 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Oostenrijkse richtwaarden	$< 250 \mu\text{g}/\text{m}^3$ $250-500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ $500-1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ $100-3000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ $> 3000 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Portugese maximaal aanvaardbare concentratie	$600 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Australische aanbevolen doelstellingen	$500 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Noorse aanbevolen maximum	$400 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Japanse richtwaarden	$400 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Koreaanse richtwaarden	$400-1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Signapore richtwaarden en aanbevolen maximale concentraties	3 ppm tov toluen
Malesische richtwaarden en aanbevolen maximale concentraties	3 ppm
IAQ objectieven Hong Kong	$< 200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ $< 600 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Chinese concentratiegrenzen	$600 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Voor een groot deel van de opgelijste buitenlandse richtwaarden voor TVOS werd geen wetenschappelijk-technische achtergrond teruggevonden waarop de richtwaarden voor TVOS in het binnenmilieu gebaseerd zijn (bvb. Korea, Signapore, Maleisië; Noorwegen, Portugal).

Hiertoe werden referenties uit de overzichtsrapporten waarin de de richtwaarden opgelijst staan, opgezocht. In veel gevallen vonden we geen toegang tot de oorspronkelijke bronnen, of waren hyperlinks niet meer beschikbaar.

Voor enkele landen werd een summier beschrijving gevonden: de Japanse richtlijn voor TVOS is niet gebaseerd op toxicologische informatie, maar op basis van het 'as low as reasonably achievable' principe, gebaseerd op TVOC monitoring data in Japanse woningen (NHLW, 2004).

Het Fins classificatiesysteem onderscheidt 3 klassen voor TVOS in binnenmilieu (S1: $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$; S2: $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$; S3: $600 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Dit Finse classificatiesysteem voor binnenmilieu is sterk verankerd met het classificatiesysteem voor emissies uit bouwmaterialen, en schrijft voor dat de waarden van S1-S3 voor binnenmilieu enkel van toepassing zijn voor zover de concentraties afkomstig zijn uit emissies van bouwmaterialen. Emissies uit andere bronnen vallen hier niet onder. Vanuit gezondheidkundig perspectief is dit echter moeilijk te verdedigen voor gebruik als richtwaarde voor TVOS in binnenmilieu. Andere bronnen zoals consumentenproducten (schoonmaakmiddelen, lijmen, verven,...) kunnen immers (zeker tijdelijk) een belangrijke bron van TVOS in binnenlucht vormen.

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Totale Vluchtige Organische Stoffen (TVOS)

In Oostenrijk is de richtwaarde voor TVOS gebaseerd op een indeling van metingen in 5 klassen. De exacte achtergrond van de grenzen tussen de klassen is echter niet weergegeven in het bronndocument (Hutter et al. 2005), en evenmin de consequenties wanneer het binnen een bepaalde klasse valt. Het Oostenrijks systeem benadrukt vooral het gebruik van TVOS als een screeningsinstrument, en beveelt een 'Situation dependent Integrated Evaluation' aan. Deze aanpak houdt in dat er bij verhoogde TVOS niveaus of klachten (zelfs bij lage TVOS niveaus) een analyse wordt gemaakt van de mogelijke bronnen en dat er een identificatie van de componenten uit het spectrum van de VOS uitgevoerd wordt.

Het Duits systeem voor TVOC omvat 5 klassen van TVOS niveaus, waarbij voor elke klasse bijhorende acties worden voorgesteld om het TVOS niveau te verbeteren, en aanbevelingen worden gegeven over het gebruik van de ruimten voor elk van de 5 TVOCs niveaus (Seifert; 1999; UBA, 2007). Dit systeem gebruikt intervallen in plaats van puntwaarden als richtwaarden omwille van de onzekerheid van de afleidingen.

Tabel 52: Duitse richtwaarden TVOS in binnenlucht (bron: Seifert; 1999)

Niveau	Concentratiegrens (TVOS)	Achtergrond van afleiding
niveau 1	< 0,3 mg/m ³	50 ^{ste} percentiel van TVOS metingen in Duitse woningen uitgevoerd in de periode 1985-1986
niveau 2	0,3 – 1 mg/m ³	95 ^{ste} percentiel van TVOS metingen in Duitse woningen uitgevoerd in de periode 1985-1986.
niveau 3	1 – 3 mg/m ³	irritatie en een onbehaaglijk gevoel kunnen optreden bij interactie met andere blootstellingsfactoren (Molhave et al, 1991; Seifert et al., 1999) ¹⁰⁶
niveau 4	3 – 10 mg/m ³	blootstellingseffecten en hoofdpijn kunnen optreden bij interactie met andere blootstellingsfactoren (Molhave et al, 1991; Seifert et al., 1999)
niveau 5	10- 25 mg/m ³	blootstellingseffecten en hoofdpijn kunnen optreden bij interactie met andere blootstellingsfactoren (Molhave et al, 1991; Seifert et al., 1999)
> niveau 5	> 25 mg/m ³	hoofdpijn en andere neurotoxische effecten kunnen optreden (Molhave et al., 1991; Seifert et al., 1999)

Aan niveaus 2-5 worden maatregelen gekoppeld om de blootstelling te reduceren (inclusief restricties van verblijf in tijd in de ruimten waar deze TVOS niveaus overschreden worden) (Tabel 53).

¹⁰⁶ Interpretatie na consulatie bij UBA (persoonlijke communicatie): deze effecten worden niet uitgelokt door TVOC alleen, maar indien TVOC voorkomt in combinatie met andere stressoren (bv. andere chemische stoffen, biologische, fysische stressors)

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Totale Vluchtige Organische Stoffen (TVOS)

Tabel 53: Aanbevelingen en maatregelen per TVOS niveau (UBA, 2007)

Niveau	Concentratiegrens (TVOS)	Aanbevelingen/maatregelen
niveau 1	< 0,3 mg/m ³	Optimaal niveau van TVOS; geen maatregelen nodig
niveau 2	0,3 – 1 mg/m ³	Voldoende ventilatie in het bijzonder na renoveringswerken VOS bronnen bepalen Het gebruik van reinigings- en wasmiddelen controleren
niveau 3	1 – 3 mg/m ³	Idem als niveau 2 + bijkomend: Herhalingsmeting uitvoeren; indien na 12 maanden ondanks de beschreven maatregelen, de TVOS concentratie > 1 mg/m ³ blijft, dan dienen er saneringsmaatregelen gepland te worden
niveau 4	3 – 10 mg/m ³	Zie niveau 2 + bijkomend: Verblijf in deze ruimte beperken in tijd (max. enkele uren/dag) Herhalingsmeting uitvoeren; indien na 1 maand ondanks de beschreven maatregelen, de TVOS concentratie > 3 mg/m ³ blijft, dan dienen er saneringsmaatregelen gepland te worden
niveau 5	10- 25 mg/m ³	Gezondheidskundig onaanvaardbaar Gebruik van deze ruimte zoveel mogelijk vermijden Saneringsmaatregelen
> niveau 5	> 25 mg/m ³	Idem als niveau 5

21.5.2. Welke waarde(n) weerhouden voor BiMi-besluit?

Richtwaarde

We stellen voor om de bovengrens van richtwaarde van niveau 1 (0,3 mg/m³) uit het Duits binnenmilieubesluit te hanteren als richtwaarde voor TVOS. Uit alle ondezochte bronnen lijkt deze richtwaarde het best onderbouwd te zijn.

Deze waarde is gebaseerd op de mediane TVOS concentratie van metingen van TVOS in Duitse woningen uitgevoerd in de periode 1985-1986.

Het principe van de richtwaarde te baseren op de mediane waarde van metingen in klachtenvrije woningen zou kunnen toegepast worden op metingen in Vlaamse woningen. De mediane waarde van klachtenvrije woningen bedraagt 337 µg TVOC/m³. Deze waarde zou kunnen gehanteerd worden als een 'Vlaamse' richtwaarde.

Na afronding is dit getal gelijk aan de Duitse richtwaarde. Met andere woorden, de TVOS richtwaarde van niveau 1 uit Duitsland is toepasbaar voor Vlaamse binnenmilieus

Besluit: voorstel richtwaarde TVOS in binnenmilieu: 300 µg/m³ (bron: UBA, 1999 en 2007)

21.5.3. Carcinogene effecten (diepte analyse)

Niet van toepassing (zie besluit 7.4)

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Totale Vluchtige Organische Stoffen (TVOS)

21.5.4. Integratie: niet carcinogene en carcinogene effecten

Besluit: voorstel richtwaarde TVOS in binnenmilieu: 300 µg/m³ (bron: UBA, 1999 en 2007)

21.6. SELECTIE VAN TOETSINGSWAARDEN – GEBRUIK ALS INTERVENTIEWAARDEN

We stellen voor de grens van Duitse richtwaarde tussen niveau 2 en 3 (1000 µg/m³) te hanteren als interventiewaarde voor TVOS.

Deze grens kan aanzien worden als een 'effect waarde' (cfr. methode afleiden interventiewaarde) vermits vanaf deze concentratie irritatie en een onbehaaglijk gevoel kunnen optreden.

Vanaf deze waarden zijn interventies aangewezen; de aard van de interventie kan afgestemd worden in functie van de mate van overschrijding, volgens het Duits getrapte systeem.

Interventiewaarde

Besluit: voorstel interventiewaarde TVOS binnenmilieu = 1000 µg/m³ (chronisch) (bron: UBA, 1999; 2007)

Afleiden van richt- en interventiewaarden voor Totale Vluchtige Organische Stoffen (TVOS)

LITERATUURLIJST

ECA 19 (1999). European Collaborative Action. Report No 19: Total Volatile Organic Compounds (TVOC) in Indoor Air Quality Investigations.

Hutter et al. (2005). Volatile Organic Compounds: Guidelines from the Austrian Working Group on Indoor Air. Proceedings Indoor Air. P3519

Molhave et al. (1991) Volatile Organic Compounds – Indoor Air quality and Health. Indoor Air (1): 357-376.

NHLW (2004) Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (NHLW). "Committee on Sick House Syndrome: Indoor Air Pollution Progress Report No. 4: Summary on the discussions at the 8th and 9th meetings

Seifert (1999). Richtwerte für die Innenraumlufte: Die Beurteilung der Innenraumluftequalität mit Hilfe der Summe der flüchtigen organischen Verbindungen (TVOC -Wert)

UBA (2007) Beurteilung von Innenraumluftekontaminationen mittels Referenz- und Richtwerten. Bundesgesundheitsbl 50:990-1005