

Deze aflevering van het *Tijdschrift voor toegepaste Arbowetenschap* gaat vrijwel geheel over één onderwerp, namelijk de normering van stoffen met chronische effecten. De auteurs van het artikel over dit onderwerp onderbouwen de volgende stelling:

'Er is wetenschappelijk en praktisch weinig reden voor de overheid om voor een chronisch toxische stof het niveau van het langetermijngemiddelde te gebruiken als de acht uren handhavingswaarde.'

De redactie heeft een aantal personen gevraagd op deze stelling te reageren. In deze aflevering treft u vier reacties aan, in de volgende aflevering wordt de discussie voortgezet. De redactie nodigt u als lezer gaarne uit om in maximaal 500 woorden uw mening over deze stelling te geven.

In deze aflevering ook een boekbespreking. Meer boekbesprekingen zijn uiteraard welkom. De redactie hoopt aanwijzingen voor boekbesprekingen binnenkort op internet te publiceren. Nadere informatie volgt.

*Ton Spee, hoofdredacteur*

# Normering van stoffen met chronische effecten

J. Marquart<sup>1</sup>, T.M.L. Scheffers<sup>2</sup>, P.M.J. Bos<sup>1</sup>, W.F. ten Berge<sup>2</sup>, J.J. van Hemmen<sup>1</sup>

## Samenvatting

Veel grenswaarden van stoffen zijn gericht op het voorkómen van zogenoemde 'chronische effecten': effecten die samenhangen met een (totale, cumulatieve) langetermijnblootstelling. Het meest expliciet komt dit tot uitdrukking in de adviezen van de Gezondheidsraad voor kankerverwekkende stoffen waarvoor geen drempeldosis is afgeleid. Hierbij is het blootstellingsniveau behorend bij een additioneel kankerrisico gekoppeld aan een blootstellingsduur over een heel arbeidsleven (40 jaar). Bij het beoordelen van blootstelling binnen de Arbowet wordt echter met deze dosisafhankelijkheid geen rekening gehouden. De concentratie die gemiddeld over een arbeidsleven tot een verondersteld additioneel risico leidt, wordt op praktische gronden gehanteerd als toetsingswaarde over een enkele werkdag van acht uur. Er zijn ten minste vier verschillende mogelijkheden om met deze dosisafhankelijkheid rekening te houden bij het opstellen en hanteren van grenswaarden. Dit artikel is bedoeld als een aanzet voor een discussie over een meer reële toetsing van de blootstelling aan chronisch toxische stoffen in de arbeidshygiënische praktijk. De conclusie is: er is wetenschappelijk en praktisch weinig reden voor de overheid om voor een chronisch toxische stof het niveau van het langetermijngemiddelde te gebruiken als de acht uren handhavingswaarde.

## Inleiding

De grenswaarden (wettelijke grenswaarden en bestuurlijke MAC-waarden) van vele stoffen zijn gericht op het voorkómen van effecten die kunnen optreden bij langdurige en herhaalde blootstelling, vaak 'chronische effecten' genoemd. Acute effecten treden meestal op bij kortdurende blootstelling aan veel hogere concentraties en het betreft dan vaak heel andere effecten. Voorbeelden van 'chronische effecten' zijn de verschillende vormen van kanker, zoals mesothelioom als gevolg van blootstel-

## Summary

Occupational exposure limits of many substances are intended to prevent so-called 'chronic effects'. It is assumed that these effects are related to the (total, cumulative) long-term exposure. This is explicitly assumed in the derivation of exposure limits for stochastic genotoxic carcinogens. The use of these exposure limits in practice does not take account of this dose-dependency. Instead, the concentration that leads to an assumed additional cancer risk after exposure over a working life is used as exposure limit for a single work shift. However, there are at least four possibilities to take account of the dose-dependency in the setting and use of industrial hygiene, exposure limits. The aim of this article is to start a discussion on a more realistic compliance control for chronic toxic agent exposures. The conclusion is: there is hardly any scientific or practical reason for the authorities to use the long term average level of exposure leading to a chronic effect as the eight hour control value.

ling aan asbest, leukemie als gevolg van blootstelling aan benzeen, en silicose als gevolg van blootstelling aan kwarts. Dergelijke effecten kunnen voor bepaalde stoffen ook optreden na een eenmalige extreem hoge blootstelling. Casuïstische beschrijvingen hiervan zijn bijvoorbeeld bekend van asbest en mesothelioom. In de praktijk worden deze effecten echter meestal waargenomen bij werknemers na een jarenlange blootstelling. De Arbeidsinspectie (AI) hanteert, met uitzondering van vinylchloride (Scheffers et. al., 1999), in de praktijk een handhavingsbeleid gericht op een blootstelling van maximaal acht uur. Daarvoor gebruikt zij een handhavingswaarde (de MAC) die veelal gelijk is aan het geaccepteerd risiconiveau voor een levenslange blootstelling. De AI hoeft echter bij het vaststellen van een overtre-

<sup>1</sup> TNO Voeding, Blootstellingsonderzoek, Postbus 360, 3700 AJ Zeist; marquart@voeding.tno.nl

<sup>2</sup> DSM Limburg bv, Arbeidshygiëne en Epidemiologie, Postbus 601, 6160 AP Geleen; theo.scheffers@dsm-group.com

ding (eenmalige overschrijding van de MAC) geen rekening te houden met het werkelijk risiconiveau op lange termijn.

In dit artikel wordt onderzocht wat de betekenis is van de middelingsduur van een grenswaarde in relatie tot de blootstelling die leidt tot het effect waarop de grenswaarde is gebaseerd. Hierbij wordt met name de situatie voor stochastisch genotoxische carcinogenen beschreven, omdat deze het meest 'eenvoudig' is (GR, 1996). Daarbij wordt er - om de zaak simpel te houden - vanuit gegaan dat de grenswaarde direct is afgeleid van het verbodsrisico, zonder dat rekening wordt gehouden met bijvoorbeeld economische factoren. Bepaalde elementen van de bevindingen gelden ook voor andere 'chronische effecten' van stoffen.

### Vaststellen van grenswaarden

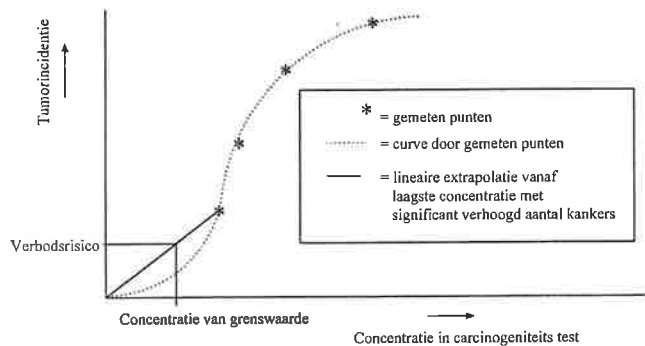
Het vaststellen van grenswaarden gebeurt in Nederland in een drietrapsprocedure (Nationale MAC Commissie, 1978; Brokamp, 1991). Voor de beschrijving in dit artikel wordt er voor het gemak van uitgegaan dat de gezondheidkundige advieswaarde ook de grenswaarde is. De invloed van technische en economische haalbaarheid op de hoogte van de grenswaarde wordt daarmee buiten beschouwing gelaten.

Bij het vaststellen van de normen wordt zo veel mogelijk relevante informatie verzameld over de relaties tussen blootstelling en effecten. Het betreft vaak vooral informatie uit dierexperimenteel onderzoek, waarvoor allerlei gestandaardiseerde testen bestaan. Waar mogelijk wordt gebruik gemaakt van gegevens over effecten bij mensen, uit case-studies of epidemiologisch onderzoek. Beide soorten onderzoek hebben voor- en nadelen. Dieren zijn geen mensen en dus moeten diverse onzekerheden verdisconteerd worden bij afleiding van normen voor mensen. Anderzijds kunnen er met dieren experimenten uitgevoerd worden, zodat we precies de relaties tussen blootstelling en effecten kunnen onderzoeken. Gebruik van gegevens van effecten bij mensen wordt vooral beperkt door de gebrekkige blootstellingsinformatie. Bij case-studies is vaak sprake van ongelukken. Het ongeluk is dan al gebeurd en de mogelijk opgetreden blootstelling wordt achteraf geschat op basis van procesgegevens en/of gegevens over stof of metaboliet in bloed bij de patiënt. Bovendien betreft het dan voornamelijk 'acute effecten'. Bij de vaststelling van grenswaarden voor 'chronische effecten' spelen dergelijke case-studies dan ook in het algemeen geen rol.

Veel arbeidstoxicologisch, epidemiologisch onderzoek is retrospectief en observationeel. Het effect van in het verleden opgetreden gebeurtenissen (blootstelling) wordt onderzocht in niet gerandomiseerde groepen werknemers. De blootstellingsduur is meestal goed vast te stellen, bijvoorbeeld als 'aantal jaren blootgesteld'. Maar van de hoogte en de spreiding van blootstelling is vaak weinig bekend. In zo'n geval kan een grenswaarde hooguit semi-kwantitatief worden afgeleid (groter dan  $x$  of hooguit  $y$ ). In sommige gevallen kunnen, op basis van modelberekeningen of van enkele tot vele metingen, gemiddelde blootstellingsniveaus gekoppeld worden aan functies, processen en tijden. Daarmee worden blootstellingparameters berekend, zoals 'ppm-jaren' (gemiddelde blootstelling in ppm, maal het aantal jaren dat in die situatie is gewerkt). Hiermee is een grenswaarde in theorie kwantitatief af te leiden. Het opstellen van een dosis-respons relatie voor een bepaald effect is bij epidemiologisch onderzoek lastig, zelfs met relatief veel blootstellingsgegevens. Er zijn geen persoonsgebonden blootstellingsge-

gevens. De meeste werkers zijn aan allerlei verschillende stoffen blootgesteld geweest (tegelijk en na elkaar), en er zijn allerlei versturende parameters. Het rookgedrag is de bekendste versturende parameter, die gelukkig door de middel van navragen vrij nauwkeurig kan worden bepaald.

Meestal spelen de dierexperimentele gegevens de hoofdrol bij het afleiden van een grenswaarde. Dit geldt zeker voor de genotoxische carcinogenen. Deze grenswaarden worden veelal afgeleid uit studies bij knaagdieren gedurende ongeveer de levensduur (ca. 2 jaar voor rat en muis). Dit gebeurt via de methode van lineaire extrapolatie. Hierbij wordt lineair geëxtrapoléerd vanuit de laagste concentratie, waarbij een significant verhoogd aantal kankergevallen is gevonden, naar de basis (WGD, 1995). Dit gebeurt op grond van de aanname dat bij stochastisch genotoxische carcinogenen er geen dosis is zonder verhoging van de kans op kanker (de één molecuul- c.q. één vezel-theorie). De lineaire extrapolatie wordt geïllustreerd in figuur 1.



**Figuur 1. Lineaire extrapolatie van grenswaarden voor stochastisch genotoxisch carcinogenen uit dierexperimentele gegevens**

Zoals geïllustreerd in figuur 1, wordt bij deze lineaire extrapolatie geen rekening gehouden met de relatie tussen concentratie en respons. Zelfs niet indien de niet-lineaire vorm van de curve bepaald kan worden uit drie of meer doseringen. Met behulp van deze lineaire extrapolatie wordt het aantal additionele kanker-gevallen berekend dat hoort bij één eenheid blootstelling (één  $\text{mg}/\text{m}^3$ ) gedurende een arbeidsleven. Dit is de zogenaamde Health Based Calculated - Occupational Cancer Risk Value (HBC-OCRV). Hieruit wordt vervolgens berekend bij welke blootstelling, gedurende een arbeidsleven, de vastgestelde verbods- en streefrisico's worden overschreden. Het verbodsrisico is de grens van het aantal additionele gevallen van kanker ten gevolge van blootstelling aan de betreffende stof, die in geen geval overschreden mag worden. Dit risico is in Nederland gemaximaliseerd op  $1 \cdot 10^{-4}$  additionele kankers per jaar. Er is daarnaast een inspanningsverplichting tot het streefrisico ( $1 \cdot 10^{-6}$  per jaar; Arboraad, 1992). Hierbij wordt steeds uitgegaan van een lineair verband tussen de dosis en de kans op kanker, waarbij de dosis wordt uitgedrukt in bijgaande formule.

$$D = C \cdot t$$

waarin:  $D$  = de dosis ( $\text{mg} \cdot \text{h}/\text{m}^3$ );  
 $C$  = de concentratie ( $\text{mg}/\text{m}^3$ );  
 $t$  = de duur van blootstelling (h).

Volgens deze formule heeft een twee keer zo lange blootstelling aan dezelfde concentratie een twee keer

zo groot effect. Evenzo heeft een twee keer zo hoge concentratie een twee keer zo groot effect. Dit wordt wel 'Haber's wet' genoemd.

Uit de berekeningswijze blijkt, dat aangenomen wordt dat de totale, cumulatieve dosis bepalend is voor het risico op kanker bij blootstelling aan een stochastisch genotoxisch carcinogeen. Het maakt dan dus theoretisch niet uit of die totale cumulatieve dosis in één dag wordt bereikt, of pas na 40 jaar: de kans op kanker zou gelijk zijn.

#### **Kanttekeningen bij de afleidingsmethode**

Er kunnen diverse kanttekeningen geplaatst worden bij de hier beschreven afleidingsmethode.

Op de eerste plaats kan een stof een ander, meer acuut toxisch effect hebben bij een kortdurende hoge blootstelling. Aan dergelijke effecten wordt in dit artikel verder geen aandacht besteed.

Zoals in het geschetste voorbeeld (figuur 1) geïllustreerd, hoeft het risico op kanker niet lineair samen te hangen met de totale, cumulatieve dosis. Dat is niet verwonderlijk, want vaak zal de opname, omzetting of uitscheiding van een stof anders zijn bij hoge concentraties, dan bij lage concentraties.

Bij hoge concentraties kan dit beide kanten op werken. Als de schadelijke stof bij hogere concentraties niet meer voor 100 procent wordt opgenomen, dan is het risico van kortdurende blootstelling aan hoge concentraties relatief kleiner dan het risico van langdurige blootstelling aan lage concentraties. Als echter een omzettingsmechanisme, dat een stof onschadelijk maakt, bij hogere concentraties verzadigd raakt, dan is (bij gelijke cumulatieve dosis) het risico van kortdurende blootstelling aan hoge concentraties juist groter dan het risico van langdurige blootstelling aan lage concentraties. Met dergelijke aspecten, die tot het onderzoeks-terrein van de toxicokinetiek horen, wordt in de berekeningen naar blootstellingsniveaus buiten de in de range van de dierproeven gebruikte niveaus geen rekening gehouden. De gegevens hiervoor ontbreken, of ze worden genegeerd. Een beperkte literatuurstudie over de relatie tussen kort durende of chronische blootstelling en kanker bij proefdieren (Verhagen e.a., 1994), bevestigt dat bij gelijke, relatief hoge, cumulatieve doses, het risico zowel kan toe- als afnemen met de duur van de blootstelling, afhankelijk van agens en dosis.

Bij lage concentraties moet rekening gehouden worden met de wijze van ontstaan van kankers. De meeste kankers ontstaan alleen door een opeenvolging van schades in het lichaam. In zo'n geval kan een enkel molecuul niet tot kanker leiden. Ook is er het spontaan herstel van alle vormen van DNA-schade (Culotta and Koshland, 1994; Koshland, 1994). Als het lichaam voldoende de gelegenheid krijgt de schade te herstellen, door blootstellingsvrije perioden, dan is de kans op kanker veel kleiner. Het is mogelijk, dat het herstelmechanisme alleen voldoende werkt bij lage blootstellingen. De kans op kanker wordt in dat geval bepaald door blootstelling gedurende enige tijd boven een drempelniveau. Dit betekent ook dat een blootstelling die elke werkdag gedurende vier maanden achtereenvolgens plaatsvindt dan schadelijker is dan dezelfde totale cumulatieve dosis verspreid over een jaar. Het risico op het ontstaan van tumoren neemt dan dus ook meer dan recht evenredig af met de hoogte van de blootstelling.

Al met al is de gehanteerde lineaire relatie tussen dosis en respons (WGD, 1995) zeker bij extreem hoge of lage dosis niet erg waarschijnlijk. Vanwege dergelijke bedenkingen wordt door de deskundigen de lineaire extrapolatie in het algemeen als nogal conservatief beschouwd: risico's worden er waarschijnlijk mee overschat.

Een andere kanttekening die geplaatst moet worden, betreft de verschillen tussen mens en dier. Voor niet-carcinogene effecten wordt een onzekerheidsfactor gebruikt om de mogelijke verschillen in gevoeligheid tussen mensen in rekening te brengen. Bij de afleiding van de HBC-OCRV's wordt uitgegaan van een gelijke gevoeligheid van mens en dier. Daarmee lijkt deze afleiding in zekere zin minder conservatief ('veilig') dan de afleiding voor andere effecten. Bij de afleiding wordt echter in het algemeen uitgegaan van de effecten bij het gevoeligste proefdier. Ook worden bij het afleiden van een grenswaarde pessimistische scenario's toegepast. Bij twijfel of tegenstrijdigheden kan uit voorzorg het onderzoek met de hoogste respons of de krachtigste conclusies als uitgangspunt genomen worden.

Samenvattend: Om te voorkomen dat risico's worden onderschat, wordt de 'veilige' lineaire extrapolatiemethode in Nederland (en daarbuiten) geprefereerd (Rappaport, 1991; Arboraad, 1992). Door het voorzorgsprincipe zijn HBC-OCRV's geen zuivere schatters van het kanker-risico, maar zitten ze eerder aan de voorzichtige kant van het betrouwbaarheidsinterval. Voor een goede afweging binnen de subcommissie MAC-waarden van de Sociaal-Economische Raad is het wenselijk dat de gemaakte keuzes, de betrokken onzekerheden en de mate van conservatisme in de afleiding van de HBC-OCRV zo goed mogelijk gepresenteerd worden.

#### **Mogelijke consequenties van de lineaire relatie tussen dosis en risico voor normstelling**

Zoals hiervoor beschreven, wordt voor genotoxische carcinogenen uitgegaan van een lineaire relatie tussen de dosis waaraan iemand blootgesteld wordt en het risico (de kans op kanker). Ook voor andere chronische effecten wordt aangenomen dat de totale cumulatieve dosis de parameter is die het best gecorreleerd is aan het risico. Voor stoffen met een lange halfwaardetijd in het lichaam kan op basis van toxicokinetische argumenten worden voorspeld, dat de variatie in blootstelling weinig invloed heeft op het risico, maar dat de gemiddelde waarde van veel groter belang is (Rappaport, 1985; Rappaport en Spear, 1988). Rappaport (1991) beschreef in een uitgebreid artikel allerlei theoretische argumenten. Daaruit concludeerde hij dat het voor chronische effecten zeer waarschijnlijk is dat de gemiddelde blootstelling de belangrijkste voorspellende factor is voor het (maximale) risico, zelfs als diverse van de hier genoemde kanttekeningen in overweging worden genomen. Als dit uitgangspunt geaccepteerd wordt, heeft dat verscheidene mogelijke consequenties in het kader van normstelling.

Als het risico bepaald wordt door de dosis, dan is de gemiddelde hoogte van de blootstelling de belangrijkste parameter van de verdeling van blootstellingswaarden. De dosis is namelijk de gemiddelde blootstelling maal de duur van de blootstelling. In epidemiologische studies wordt dan ook vaak de dosis uitgedrukt in ppm.jaren. Een andere consequentie is, dat het mogelijk zou moeten zijn een relatie tussen dosis (ppm.jaren) en risico te bepalen. En als er een drempelwaarde is voor het

risico, dan zou er dus ook een dosis kunnen zijn, waar beneden er geen risico is. Dit wordt in de definitie van de MAC-waarde verwerkt in de omschrijving van de 'blootstelling die ook bij langere duur, tot zelfs een arbeidsleven in het algemeen geen schadelijke effecten op de gezondheid van de werker of zijn nageslacht zal hebben'. Hiermee is de duur dus min of meer vastgelegd (een arbeidsleven), zodat de dosis alleen nog maar via de gemiddelde hoogte van de blootstelling kan variëren. In de stralingsbescherming is dat anders aangepakt. Daar wordt de totale cumulatieve dosis (over een periode) bepaald en genormeerd (Zwaard, 1998). De dosis kan daarbij variëren via de hoogte van blootstelling en via de duur. Het is zowel toegestaan korte tijd aan hoge niveaus te worden blootgesteld, als langere tijd aan lage niveaus. Dit zou theoretisch ook voor blootstelling aan chemische stoffen gelden, als de wet van Haber geldig is. De algemene geldigheid van deze wet voor effecten van chemische stoffen is echter twijfelachtig (Rennen e.a., 1997).

In het meest extreme geval zou iemand dus één dag blootgesteld mogen worden aan een concentratie die ongeveer  $40 \times 220$  (40 jaar, 220 dagen per jaar) keer de 8-uurs gemiddelde concentratie is, waaraan men gedurende een arbeidsleven mag worden blootgesteld. Dit is een onrealistische en ongewenste weg, omdat er hierbij natuurlijk situaties ontstaan waarbij andere effecten, die bij hogere concentraties op kunnen treden, bepalend zouden worden voor het risico.

Logischer is het om voor chronische effecten normen op te stellen met langere middelingsduur. Er bestaan hiervan enkele voorbeelden, zoals de norm voor blootstelling aan vinylchloride monomeer met een middelingsduur van 1 jaar (EEC, 1978) en de norm voor lood met een middelingsduur van 40 uur (EEC, 1982). Ook voor straling en geluid zijn er grenswaarden met een langetermijnreferentieperiode. Een norm met een langere middelingsduur is een logische consequentie van de gedachte dat de dosis bepalend is voor het risico. Om effecten van kortdurende, extreem hoge blootstelling te voorkomen, kan de norm met langere middelingsduur worden gekoppeld aan een norm over 8 uur, met een hogere concentratie. Dit is vergelijkbaar met de 15 minuten grenswaarde die gekoppeld is aan de 8 uur waarde. Het handhaven van een norm over langere duur door directe vergelijking met metingen over een dergelijk lange duur is veelal niet eenvoudig. Daarom wordt meestal gesuggereerd hiervoor de gemiddelde waarde van blootstellingen over 8 uur te handhaven onder de concentratie, waaraan men gedurende een arbeidsleven mag worden blootgesteld. Als daarbij ook voorkomen wordt, dat er te hoge kortdurende blootstellingen optreden, hoeft dat geen risico op te leveren. Tenminste, niet voor stoffen waarbij de chronische effecten een drempeldosis hebben. Diverse auteurs hebben de wenselijkheid en mogelijkheid van het beoordelen van de gemiddelde blootstelling al besproken (o.a. Oldham en Roach, 1952; Coenen, 1971; Rock, 1982; Corn, 1985; Rappaport, Selvin en Roach, 1988 en Riediger, 1986). Hewett (1997a,b) heeft diverse voor- en nadelen van het beoordelen van gemiddelde blootstelling beschreven en verschillende statistische methoden vergeleken. In een voorgaande publicatie is een praktische toepassing van deze mogelijkheid beschreven (Scheffers e.a., 1999).

Een laatste mogelijke consequentie is dat wel een grenswaarde over 8 uur wordt gehanteerd, die op een hoger niveau wordt gelegd dan de waarde waaraan men gedurende een arbeidsleven zou mogen worden

blootgesteld. Daar blootstelling altijd sterk varieert (van dag tot dag) is het goed mogelijk het *gemiddelde* van 8-uurs waarden onder een bepaalde waarde te houden, door *alle* 8-uurs waarden onder een hogere waarde te houden. Rappaport e.a. (1988, 1991) noemen deze mogelijkheid, die in een andere publicatie nader zal worden toegelicht (Marquart en Scheffers, 1999).

#### Risico en handhaving

De praktijk van normstelling en handhaving voor genotoxische carcinogenen en andere stoffen met chronische effecten, houdt geen rekening met de veronderstelde lineaire relatie tussen dosis en risico. De 8-uurs waarde waaraan men gedurende een arbeidsleven zou kunnen worden blootgesteld (bij effecten met een drempeldosis), wordt in Nederland (net als in de USA, zie het artikel van Hewett, 1997a) gehanteerd als een waarde die in principe op geen enkele dag mag worden overschreden. Stel nu, dat er sprake is van een stof met een kritisch chronisch effect met een drempeldosis: bij blootstelling gedurende een arbeidsleven aan een concentratie kleiner dan 'x' is het risico nihil. Rigoureuus handhaven van een 8-uurs norm van concentratie 'x' verlaagt het risico dan niet. Bij doses onder de drempeldosis is er voor dergelijke stoffen immers geen risico. Dan maakt het niet uit of de dosis maar 1/10 van de drempel is, of wel de helft.

Voor stochastisch genotoxische carcinogenen maakt het, volgens de gangbare theorie, *wel* uit hoe ver de gemiddelde blootstelling onder de concentratie blijft, die bij een arbeidsleven blootstelling een risico gelijk aan het verbodrisico geeft. De enige echt veilige dosis is hierbij immers de nul dosis. Maar het risico, gelijk aan het verbodrisico, wordt theoretisch pas bereikt als de gemiddelde blootstelling over het arbeidsleven zo hoog is als de in de norm gegeven concentratie.

Het feit, dat grenswaarden als 8-uurs gemiddelden worden gehanteerd, heeft voor stoffen met chronische effecten weinig wetenschappelijke basis. Er zijn echter praktische voordelen aan verbonden. Het meten van één of meer 8-uurs waarden is eenvoudiger dan het bepalen van het gemiddelde over langere tijd. Toch is het wel degelijk mogelijk om een grenswaarde over langere duur te beoordelen, door metingen met een langere middelingsduur (bijvoorbeeld een 'jaarmonster' nemen) of via het gemiddelde van 8-uurs waarden. Het handhaven op basis van 8-uurs waarden lijkt ook een voordeel te zijn, omdat bij een hoge waarde direct een actie kan worden ingezet. Dit kan een actie zijn om de oorzaken van de hoge waarde op te sporen, of een actie om de blootstelling verder te verlagen. Zoals eerder gesteld, zal zo'n verlaging van blootstelling voor niet-genotoxische stoffen niet per se ook het risico verlagen, omdat een enkele hoge meetwaarde niet samen hoeft te gaan met een gemiddeld hoge dosis over lange duur. Voor stochastisch genotoxische stoffen zou het meten van een enkele hoge waarde formeel niet nodig moeten zijn als sturende kracht achter maatregelen, want het beleid dient toch al op steeds verdere verlaging van blootstelling gericht te zijn (zie later). Het praktische nut van een snelle actie na een hoge 8-uurs waarde kan dus wel eens minder groot zijn dan verwacht, omdat zo'n actie niet nodig is (dosis blijft onder een drempeldosis), of omdat de blootstelling toch al zo laag wordt gehouden als technisch mogelijk is. Anderzijds houdt het beoordelen van een hoge 8-uurs waarde als een ongewenst verschijnsel wel de druk op de ketel. Dat kan nodig zijn om investeringen in verbeteringen te bewerkstelligen.

Voor een verdere bespreking van voor- en nadelen van het handhaven van een 8-uurs waarde wordt verwezen naar Hewett (1997a).

#### Verdere regelgeving rond carcinogenen

Zoals hiervoor al aangeduid, is de wettelijke grenswaarde voor genotoxische carcinogenen maar een beperkt onderdeel van de maatregelen, die de risico's moeten terugdringen. Beperkingen in gebruik (niet gebruiken, tenzij het noodzakelijk is), extra verplichtingen met betrekking tot registratie en een voortdurende druk om zo laag mogelijke blootstelling te bereiken, dragen in grote mate bij aan de beheersing van de risico's (Sprenger e.a., 1997). De wettelijke grenswaarde wordt vooral een belangrijk instrument in gevallen, waarin gebruik of blootstelling onvermijdelijk is en de technische mogelijkheden niet veel lagere concentraties toelaten. In zeer veel gevallen zullen de genomen beheersmaatregelen bijdragen aan gemiddelde concentraties, die veel lager liggen dan de concentraties, die horen bij het verbodrisico.

#### Discussie en conclusies

Voor chronische effecten wordt (op basis van theoretisch overwegingen) aangenomen, dat het risico vooral door de dosis (concentratie\*tijd) wordt bepaald. Er zijn weliswaar diverse kanttekeningen te maken, maar de aanname wordt daarmee niet onderuit gehaald.

Voor niet-stochastisch genotoxische stoffen is deze aanname niet expliciet gemaakt in de afleiding van de normen. De aanname betekent voor deze stoffen wel, dat er een drempeldosis is, waaronder geen risico bestaat. De blootstelling kan onder die drempeldosis blijven door de concentraties laag te houden, of de blootstellingsduur (in jaren) kort te houden.

Voor stochastisch genotoxische carcinogenen is de aanname expliciet in de afleiding van de normen verwerkt. Bij deze stoffen is geen drempeldosis vastgesteld, maar wordt met verbods- en streefrisico's gewerkt. In principe kan het risico dus onder deze grenzen gehouden worden door concentratie laag te houden of blootstellingsduur kort.

In de huidige afleiding en handhaving van de grenswaarden in het kader van de Arboret wordt geen rekening gehouden met deze aanname van dosisafhankelijkheid. De concentraties die over een arbeidsleven nog net geen risico (boven een bepaald niveau) geven, worden gehanteerd als waarden die over geen enkele werkdag mogen worden overschreden. Er zijn meerdere methoden om met de dosisafhankelijkheid rekening te houden, zonder het risico te verhogen.

1. Normeren op dosis. Dit wordt voor ioniserende straling toegepast. Specifieke normen bestaan voor risico's op andere, concentratie-afhankelijke, effecten bij kortdurende hoge concentraties. Een dosishnorm kan alleen worden gehandhaafd, door de dosis per werker bij te houden, ook als hij/zij van werkkring verandert. Bij het overschrijden van een kritische grens zal de werker ook helemaal niet meer blootgesteld mogen worden.
2. Normeren via grenswaarden met een lange middelduur. Daar in de praktijk, voor chemische stoffen, werkplekatmosfeermetingen over een langere duur dan acht tot twaalf uur niet mogelijk zijn, wordt deze mogelijkheid niet toegepast.
3. Normeren door het langetermijn-rekenkundig gemiddelde van 8-uurs monsternames onder de gestelde grenswaarde met een lange middelduur te houden. Dit wordt voor vinylchloride monomeer toegepast.

4. Normeren door 'alle' 8-uurs waarden te handhaven onder een hogere waarde, dan de waarde die bij een blootstelling gedurende een arbeidsleven met geen risico (onder het bepaalde niveau) geeft. Dit is mogelijk doordat blootstelling varieert van dag-tot-dag en het gemiddelde van de 8-uurs waarden daarom duidelijk onder de hoogste 8-uurs waarden zal liggen. Deze methode combineert de praktische voordelen van het handhaven van 8-uurs waarden met het wetenschappelijke uitgangspunt van een relatie tussen dosis en risico.

In een voorgaande publicatie is mogelijkheid 3 geïllustreerd en in een vervolgpublishatie zal mogelijkheid 4 nader worden uitgewerkt (Scheffers e.a., 1999; Marquart en Scheffers, 1999).

Conclusie: Er is wetenschappelijk en praktisch weinig reden voor de overheid om voor een chronisch toxische stof het niveau van het langetermijngemiddelde te gebruiken als de acht uren handhavingswaarde.

#### Referenties

- Arboraad(1992). Advies inzake grenswaarden voor genotoxisch carcinogene stoffen. Arboraad (Zoetermeer) nr. 74.
- Brokamp, J.J.A.M. (1991). De haalbaarheid van MAC-waarden. Maandblad Arbeidsomstandigheden (67) 735-737.
- Coenen, W. (1971). Measurement assessment of the concentration of health-impairing, especially silicogenic dusts at work places of surface industries. Staub-Reinhaltung der Luft (31) 16-23.
- Corn, M. (1985). Strategies of air sampling. Scandinavian Journal of Work Environment and Health (11) 173-180.
- Culotta, E., D.E. Koshland Jr. (1994). DNA repair works its way to the top [news]. Science. (266) 1926-1929.
- EEC (1978). Council Directive 78/610/EEC of 29 June 1978 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States on the protection of health of workers exposed to vinyl chloride monomer (78/610/EEC). Official Journal (L 197) 12-18.
- EEC (1992). Council Directive 82/605/EEC of 28 July 1982 on the protection of workers from the risks related to exposure to metallic lead and its ionic compounds at work (first individual Directive within the meaning of Article 8 of Directive 80/1107/EEC). Official journal (L 247) 12-20.
- Gezondheidsraad (1996). Beoordeling carcinogeniteit van stoffen. Gezondheidsraad (Den Haag) nr. GR 1996/26.
- Hewett, P. (1997a). Mean testing: I. Advantages and disadvantages. Applied Occupational and Environmental Hygiene (12) 339-346.
- Hewett, P. (1997b). Mean testing: II. Comparison of several alternative procedures. Applied Occupational and Environmental Hygiene (12) 347-355.
- Koshland, D.E. Jr (1994). Molecule of the year: the DNA repair enzyme [editorial]. Science (266) 1925.
- Marquart, J., T.M.L. Scheffers, T.M.L. (1999). Normeren van een drempeldosis of risiconiveau via 8-uurs gemiddelde waarden. Tijdschrift voor toegepaste Arboretenschap (submitted).
- Nationale MAC Commissie (1978). Werkgroep van Deskundigen. Uitgangspunten bij de advisering inzake MAC-waarden. Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde (56; suppl 1 bij nr. 25) 1-16.
- Oldham, P., S.A. Roach (1952). A sampling procedure for measuring industrial dust exposure. British Journal of Industrial Medicine (9) 112-119.
- Scheffers, T.M.L., J. Marquart, M. Van Cleef (1999). Normcontrole voor een norm met lange middelduur: vinylchloride monomeer. Tijdschrift voor toegepaste Arboretenschap (6) 14-17.
- Rappaport, S.M. (1985). Smoothing of exposure variability at the receptor: implications for health standards. Annals of Occupational Hygiene (29) 201-214.
- Rappaport, S.M. (1991). Assessment of long-term exposures to toxic substances in air. Annals of Occupational Hygiene (35) 61-121.
- Rappaport S.M., S. Selvin, S.A. Roach (1988). A strategy for assessing exposures with reference to multiple limits. Applied Industrial Hygiene (3) 310-315.

- Rappaport S.M., R.C. Spear (1988). Physiological damping of exposure variability during brief periods. *Annals of Occupational Hygiene* (32) 21-33.
- Rennen, M.A.J., I.A. van de Gevel, J.Th.J. Stouten, P.M.J. Bos (1997). The validity of linear extrapolation of 5- or 6-hour inhalation exposure data to 2-hour exposure for new and existing chemical substances. TNO-report V97.387. TNO Nutrition and Food Research Institute, Zeist
- Riediger, G. (1986). Die Anwendung von Maximalen Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK) nach der TrgA 402. *Staub-Reinhalung der Luft* (36) 182-186.
- Rock, J.C. (1982). A comparison between OSHA-compliance criteria and action-level decision criteria. *American Industrial Hygiene Association Journal* (43) 297-313.
- Sprenger, W., R. van Steenberg, V. Vrooland, M. Wilders (1997). *Het complete arbo-regelgevingboek*. Stichting FNV pers (Amsterdam) / Uitgeverij Kerckebosch (Zeist).
- Verhagen, H. , V.J. Feron, P.W. van Vliet (1994). Risk assessment of peak exposure to genotoxic carcinogens. Gezondheidsraad no. A94/04 (Den Haag).
- WGD (1995). Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS): Calculating cancer risk. The Hague: Health Council of the Netherlands, publication no.GR 1995/06 WGD.
- Zwaard, A.W. (1998). Ioniserende straling. in: *Jaarboek Arbo- en Binnenmilieu 1998* (Iping, P.J.M., A.W. Zwaard, eds.). Samsom Bedrijfsinformatie (Alphen aan den Rijn/Diegem).