

# “Kick-off” grenswaarden voor stoffen zonder grenswaarde

Theo Scheffers<sup>1</sup>, Geert Wieling<sup>1</sup>

## Samenvatting

**Inleiding:** Van de chemische stoffen die op de Nederlandse werkplek worden gebruikt, heeft maar een klein deel (<2,5%) een arbeidshygiënische grenswaarde. Voor stoffen zonder grenswaarde zijn grenswaardeniveaus zoals Control Bands (CB) en Generic Exposure Values (GEV) af te leiden uit de gevaarklassenschema's van instanties als COSHH en ECETOC. Deze gevaarklassenschema's ordenen de Europese R-zinnen van gevaarlijke stoffen naar de ernst van de gezondheidsschade (bijv. hinder, schadelijk, giftig, zeer giftig). De wetenschappelijke onderbouwing van de gevaarklassenschema's en de bijbehorende grenswaardeniveaus is beperkt. In dit artikel is de relatie tussen R-zinnen en Control Bands/GEV's observationeel onderzocht. Er wordt een verbeterd voorstel gedaan voor “kick-off” grenswaarden voor stoffen zonder grenswaarde maar met R-zinnen.

**Methoden en technieken:** Voor alle schema's [HSE COSHH Essentials, ILO-CCT, TRGS440, SOMS en ECETOC] zijn per gevaarklasse en per fysische staat [aërosol (mg/m<sup>3</sup>) versus gas of damp (ppm)] met de DOHSBase database de TGG8 uur grenswaardenverdelingen geschat en de bijbehorende percentielwaarden. Vervolgens is onderzocht of het geometrisch gemiddelde (GM) van de grenswaardenverdelingen afneemt met oplopende gevaarklassen. Per gevaarklasse zijn de Control Band ondergrens en de GEV vergeleken met de 10%-tiel waarde van de bijbehorende grenswaardenverdeling. Alle analyses zijn uitgevoerd met standaard software pakketten (EXCEL, HYGINIST).

**Resultaten:** De grenswaardenverdelingen blijken tussen het 10 en 90%-tiel redelijk te passen in de log-Normale verdeling. De GM's van de grenswaardenverdelingen per gevaarklasse nemen af met oplopende ernst van de gezondheidsschade. De gevaarklassenschema's verklaren 40% van de totale grenswaardenspreiding. Het TRGS440-schema heeft het beste verband tussen gevaarklasse en grenswaarde. Voor aërosolen (mg/m<sup>3</sup>) neemt de GM af met een factor, die zelf afneemt van 4 naar 2. Voor de gassen en dampen (ppm) is dit een factor afnemend van 25 naar 10. De Control Band ondergrens en de GEV liggen op 5 tot 50% van de grenswaardeverdeling.

**Conclusie en aanbevelingen:** Gevaarklassenschema's verklaren een deel van de grenswaardenspreiding. Het TRGS440-schema doet dit beter dan de schema's van COSHH, ECETOC, ILO-CCT en SOMS. Control Band-ondergrenzen en GEV's liggen veelal te hoog in de gevaarklassen en zullen daarmee

het werkelijke grenswaardeniveau te vaak overschatten. Meer fundamenteel onderzoek naar het verband tussen R-zinnen, de onderliggende toxische dosis-respons en grenswaarde zou mogelijk kunnen leiden tot een meer zuivere schatting van het grenswaardeniveau op grond van het groeperen van R-zinnen. Gezien de resultaten wordt vanuit voorzorg geadviseerd het 10%-tiel van de grenswaardenverdeling per TRGS440-gevaarklasse te gebruiken als startpunt (kick-off) voor het vaststellen van een voorlopige grenswaarde voor een stof zonder grenswaarde maar met R-zinnen gezondheidsschade. Is deze waarde inhoudelijk niet betrouwbaar of technisch niet haalbaar dan moet alsnog een op dosis-respons gebaseerde grenswaarde worden afgeleid. Verwacht mag worden dat deze met 90% zekerheid hoger zal liggen dan het kick-off niveau.

## Summary

**Introduction:** The number of industrial hygiene limit values is far less than the number of substances used on workplaces or having a toxicological dossier. We studied the possibility to establish Occupational Exposure Limits (OEL) using the schemes that rank the agents toxic properties.

**Methods and materials:** The toxicity ranking schemes of HSE, ILO-CCT, TRGS440, SOMS and ECETOC classify toxic potential of substances in hazard classes on the basis of R-phrases. With the database of a limit values and measurement techniques program the link between hazard classes and OELs is examined for all schemes.

**Results:** All toxicity ranking schemes show a unanimous link between hazard-class and the OEL. The German TRGS440 toxicity ranking scheme shows the highest log-linear correlation of the schemes with 4 hazard classes and explains about 40% of the OEL variance. For aerosols (mg/m<sup>3</sup>) the limit value decreases per TRGS440 hazard-class with a factor, decreasing of 4 to 2. For the gases and vapours (ppm) this factor decreases from 25 to 10. Between the 10 and 90%-tile the limit-value distribution per hazard-class fits the log-Normal. The limit value variance per hazard-class is large: two orders of magnitude for the 80%-tile aerosol OELs (in mg/m<sup>3</sup>) and 3 orders of magnitude for the 80%-tile gas and vapour OELs (in ppm). Per hazard-class the lower tolerance limit (LL) is calculated supporting at least 90% of the limit values. These LLs prove to be somewhat lower than the LLs presented by

<sup>1</sup> DOHSBase v.o.f. Correspondentie-adres: Postbus 69, 5520 AB Eersel. E-mail: dohsbase@dohsbase.nl

ECETOC (GEV, Generic exposure Values) and the Control bands linked to the COSHH Essentials. The reliability of the calculate LLs per hazard class is large, due to the use of robust statistic techniques, the good discriminating German TRGS-440 hazard-class scheme and the use of an extensive database with R-phrases and limit values.

**Conclusion:** Using the TRGS-440 ranking scheme and the R-

phrases of a substance a so-called "kick-off" limit value are determined for a substance without an OEL. A kick-off limit value of an agent is equal to the 10%-tile lower tolerance limit of highest hazard-class in which the substance is classified on the basis of its R-phrases. The "real" dose-response based industrial hygiene limit value of the substance is with at least 90% probabilities above this kick-off level.

## Inleiding

Staatssecretaris van Hoof van Sociale Zaken & Werkgelegenheid (SZW) heeft eind 2004 de Sociaal Economische Raad gemeld het "Stelsel Grenswaardenstelling" (de drietrapsprocedure voor het vaststellen van grenswaarden) te willen aanpassen [1]. Een van zijn doelen is een verhoging van de grenswaardenproductie per 2006. Het aantal grenswaarden groeit onder de huidige drietraps procedure met ongeveer 7 per jaar en de overheid wil hier samen met werkgevers en werknemers iets aan doen, zoals blijkt uit het recent verschenen advies van de SER commissie Arbeidsomstandigheden [2].

Het aantal chemische stoffen in de wereld is immens. Aan ongeveer 16 miljoen chemische verbindingen is een

Chemical Abstracts Service Registry Number (CAS-nummer) toegekend [3]. The European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances (EINECS) omvat ongeveer 100.000 verbindingen die in Europa worden verhandeld [4]. De Arbeidsinspectie heeft vastgesteld dat in 30% van de bedrijven werknemers regelmatig werken met gevaarlijke stoffen. Het gaat naar schatting om ca 40 000 verschillende stoffen. Dit leidt bij een groot deel van de werknemers ook tot blootstelling [5]. In DOHSBase, het database programma met grenswaarden en meetmethoden voor de professionele Nederlandse arbeidshygiënist [6], hebben slechts 1000 stoffen een 8-uurs grenswaarde en een EINECS nummer (2,5%). Hiervan hebben maar 200 (0,5%) een door de Gezondheidsraad onderbouwde grenswaarde.

Tabel 1 Vijf ordeningschema's met gevaarclassen op basis van R-zinnen

Gevaar-klasse	COSHH [7]	ILO CCT[8]	TRGS440[9]	ECETOC [10]	SOMS [11]
4	40 (Mut. Cat. 3; oud) 42 45 46 49	Mut. Cat. 3 42 45 46 49	26,27,28 32 45 46 48 &* 23,24,25 49		26,27,28 40 (Carc. Cat. 3) 45 48 &* 23,24,25 46,49 60,61 68 (Mut. Cat. 3)
3	26, 27, 28 40 (Carc. Cat. 3; oud) 48 &* 23, 24,25 60, 61, 62, 63	26,27,28 Carc. Cat. 3 48 & 23,24,25 60,61,62,63,64	23,24,25 29,31,33,35 40 (Carc. Cat. 3; oud) 42,43 48 & 20,21,22 60,61 68 (Mut. Cat. 3)	26,27,28 42 48 & 23,24,25	23,24,25 29,31 32,34,35 40 Carc. cat 3 42,43 62,63,64,67
2	23, 24, 25 34,35,37 41,43 48 & 20,21,22	23,24,25 34,35,37 39 41,43 48 & 20,21,22	20,21,22 34 41 62,63,64	23,24,25 34,35 39, 40, 41,43 48 & 20,21,22 62,63 68	20,21,22 41 65
1	20,21,22	20,21,22 40, 33, 67	36,37,38 65,66,67	20,21,22 36,37,38 65,66,67	36,37,38 66
0	36, 38 Geen R-zinnen in andere klassen	36,38 65,66 Geen R-zinnen in andere klassen			
Uitzonderingen				45,46,49 60,61	

\*: '&' staat voor combinaties van deze R-zinnen

### Van Kick-off naar productgrenswaarde

Het voordeel van een kick-off grenswaarde is dat bij gebreke technisch, economische haalbaarheid de (relatief dure) procedure om een (product)grenswaarde vast te stellen, achterwege kan blijven. Is echter het kick-off niveau technisch niet haalbaar dan kan alsnog worden besloten met een(dier)experimentele of epidemiologische NOAEL en onzekerheidsfactoren een meer exacte grenswaarde vast te stellen.

Er zijn 2465 producten waar individuele Europese ondernemingen meer dan 1000 ton per jaar verhandelen (de EU High Production Volume Chemicals of HPV-stoffen) [3]. Hiervan heeft meer dan 60% (2465-1000) geen officiële grenswaarde. 21% van de HPV-stoffen heeft geen gegevens in het basis-stoffendossier. 14% heeft een volledig dossier en de rest (65%) iets er tussen in [3]. Van ongeveer 1000 HPV-stoffen moet dus beoordeeld kunnen worden of een arbeidshygiënische grenswaarde is vast te stellen vanuit de (soms beperkte) gezondheidsschade informatie. Met de regels voor het kenmerken van de verpakking van chemische elementen en hun verbindingen (de EU-Stoffenrichtlijn 2001/59/EC), worden aan chemische stoffen en preparaten waarschuwing- of R-zinnen toegekend [4]. Het aantal stoffen in de EU met R-zinnen voor gezondheidsschade is ongeveer 3500. Ten minste 2500 stoffen hebben geen grenswaarde maar wel (beperkte) informatie over mogelijke gezondheidsschade (d.w.z. een of meer R-zinnen voor gezondheidsschade) waarmee mogelijk een grenswaarde is vast te stellen.

Er bestaan voorstellen om snel en eenvoudig een grenswaardeniveau vast te stellen voor een stof zonder grenswaarde. Dit gebeurt met gevaarklasseschema's en de bijbehorende R-zinnen voor gezondheidsschade.

### Gevaarklasse en grenswaardeniveau

De Britse HSE publiceerde in 1999 binnen de COSHH Essentials het eerste gevaarklasseschema van R-zinnen [7]. Sindsdien zijn diverse varianten voorgesteld door o.a. ILO [8], TRGS [9], ECETOC [10] en SOMS [11]. De verdeling van R-zinnen over de gevaarklassen van deze schema's staat in Tabel 1. De R-zin behorend bij de hoogste gevaarklasse, bepaalt de indeling van de stof. Doel van de gevaarklasseschema's is bij de beoordeling van een groep stoffen snel de focus te richten op de gevaarlijkste stof(fen) en deze aan te pakken met beheersmaatregelen dan wel deze door specialisten, eventueel met metingen, nader te onderzoeken [7].

- COSHH Essentials [7] groepeerde chemische stoffen in vijf categorieën. Het gebruikt de R-zin definities van de oude 26<sup>e</sup> aanpassing van Annex I van de EU-Stoffenrichtlijn. Meer recente R-zinnen als R65, R66, R67, R68 ontbreken. Opvallend is dat de R40 voor mogelijk mutagene stoffen (Mut. Cat. 3) in dezelfde gevaarklasse ingedeeld is als de bewezen mutagenen.

- ILO-CCT [8] is vergelijkbaar met de COSHH maar gebaseerd op de 28<sup>e</sup> aanpassing van Annex I van de EU-Stoffenrichtlijn. ILO-CCT bevat de meer recente R-zinnen R65 en hoger. Het krijgt samen met COSHH internationaal veel aandacht.
- De Nederlandse Strategie Omgaan met Stoffen (SOMS) [11] bevat criteria en beslisregels voor het indelen van stoffen in categorieën van zorg en op basis daarvan verstandig, voorzichtig en met voorzorg omgaan met stoffen.
- De ECETOC-indeling [10] is bedoeld als handvat voor het Europese REACH programma. ECETOC sluit de stoffen met carcinogene, reprotoxische, mutagene of sensibiliserende eigenschappen uit van ordening in gevaarklassen.
- De Duitse federale technische richtlijn TRGS (Technische Regeln für Gefahrstoffe) nummer 440 [9] maakt een onderscheid tussen acute en chronische effecten o.a. met R-48 "Gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling".

De wetenschappelijke onderbouwing van de bovengenoemde gevaarklasseschema's van R-zinnen is in de documenten beperkt beschreven. De vraag in hoeverre de gevaarklasseschema's overeenkomen met de dosis-respons relaties van de ingedeelde stoffen wordt niet gesteld en is alleen voor de R-zinnen 20 t/m 28, 34/35 en 36/41 af te leiden uit hun definities. Het schema is meestal opgesteld door deskundige beleidsvoorbereiders vanuit de EU-Stoffenrichtlijn [4] en veelal op grond van "professional judgement". De maatschappelijke acceptatie is gekoppeld aan de status van de organisatie die het schema heeft ontwikkeld.

Aan de gevaarklassen van de COSHH Essentials en ECETOC zijn respectievelijk Control Bands en Generic Exposure Values (GEV) gekoppeld. In Tabel 2 wordt een overzicht van de Control Bands en GEV's gegeven.

Net als voor de gevaarklasseschema's mist de basisdocumentatie over GEV's en Control Bands een gedegen wetenschap-

### Kick-off en het nieuwe grenswaardenstelsel

Met de hier beschreven kick-off aanpak kunnen aan ongeveer 800 in Europa verhandelde stoffen zonder grenswaarde een kick-off grenswaarde worden toegekend op grond van hun R-zinnen. Hiermee wordt op een pragmatische wijze voldaan aan de kwantitatieve doelstelling van de stelselherziening grenswaarden [1] om de grenswaarde productie van het huidige stelsel te verhogen. In het licht van het SER-advies [2] is het zinvol om de kick off benadering voor grenswaarden te gebruiken om met name in het private deel van het grenswaardenbeleid grenswaarden te produceren. Daardoor hebben zowel werkgevers, werknemers en toezichthoudende overheid, de beschikking over een nieuw instrument om de werkomstandigheden te verbeteren.

Tabel 2 Grenswaardenniveaus gebaseerd op de gevaarklassen van COSHH Essentials (Control Bands) [12] en ECETOC (GEV: Generic Exposure Values) [13]

Gevaarklasse	Control Band (COSHH) in ppm	GEV(ECETOC) in ppm	Control Band (COSHH) in mg/m <sup>3</sup>	GEV (ECETOC) in mg/m <sup>3</sup>
0	50-500	-	1-10	-
1	5-50	10	0,1-1	1
2	0,5-5	1	0,01-0,1	0,1
3	<0,5	0,05	<0,01	0,01

pelijke onderbouwing. Brooke [12] kende aan gevaarklassen van de COSHH Essentials zogenaamde Control Bands toe voor dampen en aerosolen en toetste dit met de grenswaarden van ruim 100 stoffen. De GEV's van ECETOC zijn voor de vluchtige stoffen afgeleid van de 25%-tiel waarden van een kleine (ongeveer 60), selecte groep grenswaarden. De kanker- verwekkende, mutagene en reprotoxische stoffen zijn uitgesloten [13]. Voor de vaste stoffen zijn de GEV's overgenomen vanuit strategieën die binnen de farmaceutische industrie gebruik worden [13].

### Methoden en technieken

Met de DOHSBase database [6] met arbeidshygiënische  $TGG_{8\text{uur}}$  grenswaarden is per gevaarklasse de vorm en de plaats van de grenswaardenverdeling vastgesteld. Het onderliggende biologische en toxicologische oorzakelijke verband tussen R-zin en grenswaarde is hier niet onderzocht. Op grond van de vorm van de grenswaardenverdeling, het percentage verklaarde spreiding in de observationele relatie tussen gevaarklassen en de  $TGG_{8\text{uur}}$  grenswaarden en het voorzorgprincipe is een voorstel gedaan voor het vaststellen van de grenswaardenniveaus uit R-zinnen.

De GEV's en Control Band-ondergrenzen zijn vergeleken met de bijbehorende grenswaardenverdelingen. Met Excel is het verband bepaald tussen gevaarklassen en grenswaarde. De gebruikte methoden zijn:

- Scatterplot en boxplot (grafisch)
- Regressie en correlatie (statistisch)

Grenswaarden voor chemische stoffen zijn per definitie groter nul, hebben veelal waarden tussen de 0,01 en 100 en zijn zelden groter dan 1000 ppm of mg/m<sup>3</sup>.

Grenswaardenverdelingen zijn dus scheef, zoals de log-Normale verdeling. Met HYGINIST [14] is onderzocht of de kengetallen van de log-Normale verdeling gebruikt kunnen worden voor het schatten van de ondergrens van de verdeling. Het Geometrisch Gemiddelde (GM) is de maat voor de locatie van de grenswaarde-verdeling de Geometrische standaard afwijking (GSD) is de maat voor de spreiding. De percentielen worden berekend met  $OEL\% = GM * GSD^k$ , waarin k de Wilk factor is voor de gemiddeld zuivere schatting van de percentielwaarde [15].

De databank van DOHSBase2000 bevat grenswaarden primair uit Nederlandse bron (grenswaarden of Gezondheidsraad adviezen). Ontbrekende grenswaarden worden volgens een vaste hiërarchie aangevuld met buitenlandse grenswaarden [6]. De grenswaarden zijn in twee groepen verdeeld:

- De ppm-grenswaarden voor stoffen met een maximale con-

centratie (= de theoretische maximale concentratie  $C_{\text{max}}$  in mg/m<sup>3</sup> door verdamping in de werkplekatmosfeer, overeenkomend met de dampspanning bij kamer temperatuur) groter dan de grenswaarde.

- De mg/m<sup>3</sup>-waarden voor stoffen die alleen als aerosol de grenswaarde concentratie kunnen overschrijden. Anders gezegd stoffen met een maximale concentratie die kleiner is dan de grenswaarde.

Een aantal vaste stoffen heeft een ppm-grenswaarde, een maximale concentratie die lager is dan de grenswaarde en een grenswaardeniveau van meer dan 10 mg/m<sup>3</sup>. Van deze stoffen is de grenswaarde verlaagd naar 10 mg/m<sup>3</sup>, conform de algemene grenswaarde voor de inhaalbare fractie van hinderlijk inert stof.

De basis van de gebruikte dataset is het DOHSBase-bestand (versie 2004-01) met 3534 nationale, internationale en bedrijfsgrenswaarden (als  $TGG_{8\text{uur}}$ ) welke in Nederland worden gebruikt voor de arbeidshygiënische advisering en handhaving. Hieruit zijn de volgende grenswaarden verwijderd:

- Grenswaarden met een afwijkende dimensie (respirabel stof, vezels, KVE, fibril, vol%, EU/m<sup>3</sup>, glicine eenheid/m<sup>3</sup>) met uitzondering van µg (micro), pg (pico) en ng (nano). Deze zijn geconverteerd naar mg (milli).
- De niet-chemische grenswaarden (o.a. straling, geluid tillen etc.)
- Stoffen die wel beoordeeld zijn (door bijvoorbeeld de Gezondheidsraad of SCOEL) maar waarvoor geen grenswaarde kon worden vastgesteld.
- Bij meerdere  $TGG_{8\text{uur}}$  grenswaarden per stof, alle  $TGG_{8\text{uur}}$  waarde(n) die lager zijn in de hiërarchie die in DOHSBase gehanteerd wordt [6].

De overblijvende 1329 grenswaarden zijn via het CAS-nummer gekoppeld met een bestand met de EU-etikettering classificering van 3378 stoffen. De koppeling van grenswaarden en R-zinnen levert een bestand met 649 stoffen met R-zinnen en een 8-uurs grenswaarde, waarmee de berekeningen zijn uitgevoerd.

### Resultaten

De indeling van de R-zinnen per gevaarklasse verschilt tussen de schema's (zie Tabel 1).

COSHH en ILO-CTT hebben de R-zinnen verdeeld over 5 groepen. Het ECETOC- schema kent maar drie klassen. ECETOC sluit de carcinogene (R45,49), reprotoxische (R60,61) en mutagene (R46) stoffen uit. COSHH, ILO en ECETOC delen de stoffen die Schadelijk (R20,21,22) of

### De Kick-off grenswaarde

Het is de trend van deze tijd dat (inter)nationale instanties praktijkrichtlijnen ontwikkelen voor het beoordelen en beheersen van chemische werkplekrisico's op grond van simpele kenmerken voor gevaar en blootstelling, met de toepasbaarheid in het midden- en kleinbedrijf (MKB) als motivatie. Het MKB is vanuit kostenefficiëntie echter alleen gebaat met praktijkrichtlijnen indien ze behalve praktisch ook valide en doeltreffend zijn.

De ECETOC GEV's en de ondergrenzen van de COSHH Control Bands blijken onvoldoende onderbouwd en hun gevaarclassenschema's vertonen een beperkte relatie met bestaande grenswaarden. Ze moeten dus niet worden gebruikt als richtwaarde bij het ontbreken van een grenswaarde.

Vanuit voorzorg en de hier uitgevoerde analyse blijkt het beter de 10%-tiel ( $OEL_{10\%}$ ) van de grenswaardenverdeling per TRGS440-gevaarklasse te gebruiken als richtwaarde bij het ontbreken van een grenswaarde. Het is een  $TGG_{3\text{ uur}}$  grenswaarde. Het wordt een "kick-off" grenswaarde genoemd omdat het een startpunt vormt voor een eventuele meer fundamentele vaststelling van de grenswaarde van een stof. In Tabel 8 staan de kick-off grenswaarden per TRGS440-gevaarklasse.

Vergiftig (R23,24,25) zijn bij langdurige blootstelling (R48) een klasse hoger in. SOMS deelt weinig stoffen in de categorie van weinig zorg waardoor het schema eigenlijk maar drie gevaarclassen heeft.

Tabel 3 toont voor drie schema's (COSHH, ECETOC en TRGS440) de verdelingen van de ppm en de mg/m<sup>3</sup> grenswaarden (y-as) per gevaarklasse (x-as). ILO en SOMS zijn vanwege ruimte overweging niet getoond maar geven een slechter verband dan de anderen (voor de verdelingen van alle schema's zie [www.dohsbase.nl](http://www.dohsbase.nl) onder "kick-off"). In deze boxplots vertegenwoordigt de verticale rechthoek het 80%-tiel van de grenswaarde verdeling en geeft de verticale lijn de hele bandbreedte (range) weer. ECETOC en TRGS440 vertonen een eenparige daling over alle gevaarclassen. Bij COSHH zijn de gevaarclassen 2 en 3 sterk overlappend. Voor alle drie de schema's geldt dat de aerosol-grenswaarden naar boven toe gelimiteerd zijn op 10 mg/m<sup>3</sup>.

Alle schema's vertonen een significant dalende trend van grenswaardenverdeling en de ernst van de schadelijkheid. Deze afname dempt naarmate de grenswaarde kleiner wordt. Van de diverse functies (lineair, logaritmisch, polynoom, exponentieel, machtreeks) blijkt de negatief exponentiële functie het verband tussen grenswaardenverdeling en gevaarklasse het best te beschrijven.

Tabel 4 toont de log-lineaire regressie functies van alle schema-

's. Het verband tussen gevaarklasse en grenswaarde is voor alle schema's significant (laatste kolom). Daarnaast verklaart de ordening in gevaarclassen tien tot veertig procent van de grenswaardenspreiding (kolom R).

De kwantitatieve gegevens van grenswaardenverdeling per gevaarklasse per schema staan in Tabel 5 t/m Tabel 7. De log-Normale vormovereenkomst is het beste tussen het 10- en 90%-tiel. Waar nodig is met censureren geanticipeerd op afwijkingen in de staarten. Het 10 en 90%-tiel is een maat voor de bandbreedte (range). Voor alle 5 schema's geldt dat de bandbreedte per gevaarklasse groot is. 2 Ordes van grootte voor de aerosolen en wel 3 ordes van grootte voor de gas/damp grenswaarden.

In de ECETOC en COSHH-figures van Tabel 3 zijn de GEV en de Control Band (ondergrens) weergegeven met de horizontale (dikke) lijn. In Tabel 6 staat in de laatste kolom de fractie van stoffen met een grenswaarde onder het niveau van de GEV. Voor alle gevaarclassen op één na is de fractie grenswaarden onder de GEV tussen de 37% en 56%. Het 80%-tiel van de grenswaardenverdeling per COSHH gevaarklasse is breder en ligt lager dan de Control Bands (zie Tabel 7, laatste kolom).

### Discussie & Conclusies

Er wordt al vele decennia gezocht naar simpele methoden om uit beperkte toxicologische datasets, drempels te bepalen die gebruikt kunnen worden voor het vaststellen van grenswaarden voor de werkplekatmosfeer [10,15,16]. Deze methoden gaan meestal uit van de dosis-respons relatie van één specifiek toxicologisch eindpunt, bijvoorbeeld de acute sterfte bij eenmalige kortdurende expositie ( $LD_{50\%}$  of  $LC_{50\%; 4\text{ uur}}$ ). Hiermee worden eventuele kritische drempels van andere eindpunten zoals irritatie, sensibilisatie, reprotoxiciteit, carcinogeniciteit of andere lange termijn effecten gemist.

De hier onderzochte gevaarclassenschema's voor gezondheidsschade hebben dit nadeel in principe niet omdat aan al deze kritische eindpunten een of meer R-zin zijn gekoppeld. In principe, want een groot aantal stoffen met R-zinnen is niet op alle eindpunten beoordeeld. Met het Europese stoffen programma REACH zal veel van de nu nog ontbrekende stof informatie openbaar moeten worden [17].

Het huidige ordenen van R-zinnen in gevaarclassen naar ernst van de gezondheidsschade is slechts gedeeltelijk dosis-respons gerelateerd. Dit geldt voor de R-zinnen over toxiciteit (R-20 t/m 28), gasvorming (R31 en R32) en brandwonden (R34 en R35). De andere R-zinnen zijn in de gevaarclassenschema's geordend vanuit:

- de ernst van het effect (R67 [duizeligheid; lage ernst en een lage gevaarklasse] versus R42/43 [overgevoeligheid met een hoge ernst en een hoge gevaarklasse]) of
- de waarschijnlijkheid van het effect (R40 [kankerverwekkend cat. 3 met lagere gevaarklasse] en R45/49 [kankerverwekkend cat 1,2] ; zo ook voor R62 en R60 [vruchtbaarheid]; R63 en R61 [teratogeen]).

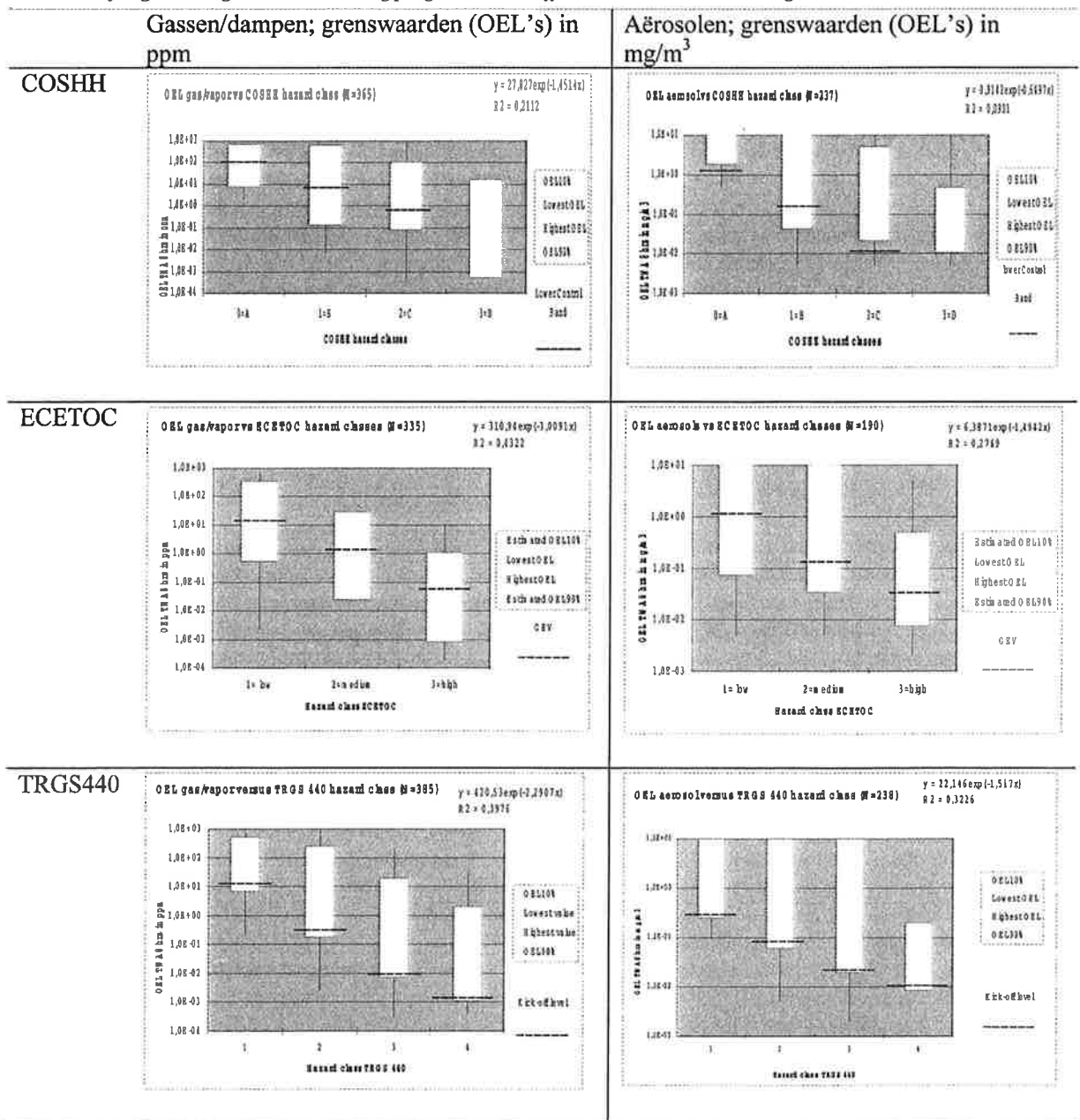
### Een voorbeeld

Propylbromide (CAS# 106-94-5) heeft geen Nederlandse grenswaarde maar wel de R-zinnen 36 (oog irriterend), 20 (schadelijk bij inademen) en 60 (vruchtbaarheidsschade). De gevaarclassen ordening van deze R-zinnen is respectievelijk 1, 2 en 3 (zie tabel 8). De kick-off grenswaarde, overeenkomstig de hoogste gevaarklasse 3, is dus 0,01 ppm voor een gas/damp (0,05 mg/m<sup>3</sup>). Deze waarde is een factor 1000 lager dan de concept-TLV van 10 ppm die ACGIH op grond van een volledige toxicologische beoordeling in 2004 heeft vastgesteld [19]. De concept-TLV is wel lager dan het 90%-tiel van de grenswaarde verdeling van ppm gevaar-klasse 3 (Tabel 5, OEL<sub>90%</sub> = 19,4 ppm).

Het groeperen van R-zinnen in gevaarclassen en het koppelen van grenswaardenniveaus aan deze gevaarclassen heeft geen gedegen wetenschappelijke onderbouwing [7,12,13]. De onderlinge verschillen tussen de schema's (zie Tabel 1) zijn deels veroorzaakt door de gebruikte maar niet-beschreven "expert judgement". Het is daarom aan te bevelen meer fundamenteel onderzoek te doen naar het verband tussen R-zinnen, het groeperen in gevaarclassen en de onderliggende toxische dosis-respons relaties. Mogelijk biedt het Globally Harmonised Classification System (GHS) hiervoor nog verbetermogelijkheden [18]. Samenvattend: het gebruik van gegroepeerde R-zinnen in gevaarclassenschema's als basis voor grenswaarden moet met de nodige voorzorg worden omgeven.

Uit dit observationeel onderzoek blijkt dat de ordening in gevaarclassen maar een deel (tot 40%) van de grenswaarden-

Tabel 3 Staafdiagram van grenswaardeverdeling per gevaarklasse en fysische staat voor drie ordeningsschema's



Tabel 4 Log-lineaire regressievergelijkingen tussen de grenswaarden van gassen/dampen en aerosolen (y) en gevaarclassen (x) voor 5 verschillende ordeningschema's

Orderings-schema	Aantal gepaarde data	Regressievergelijking $Y=a*\exp(bx)$	Correlatie-coëfficiënt R	Waarschijnlijkheid dat de helling van de regressielijn (b) 0 is. Student-t, en zijn waarschijnlijkheid p(t)
Gassen en dampen grenswaarden (y in ppm)				
ECETOC	335	$y = 310,94*\exp(-3,0091x)$	0,4322	$t=-15.9$ $p(t)=7E-43$
TRGS440	385	$y = 420,53*\exp(-2,2907x)$	0,3976	$t=-15.9$ $p(t)=4.6E-44$
ILO-CCT	385	$y = 46,483*\exp(-1,8005x)$	0,3475	$t=-14.3$ $p(t)=2.1E-37$
SOMS	385	$y = 360,71*\exp(-2,0357x)$	0,2752	$t=-12.1$ $p(t)=1.3E-28$
COSHH	365	$y = 27,027*\exp(-1,4514x)$	0,2112	$t=-9.9$ $p(t)=1.8E-20$
Aërosol grenswaarden (y in mg/m <sup>3</sup> )				
TRGS440	238	$y = 22,146*\exp(-1,517x)$	0,3226	$t=-5.3$ $p(t)=3.6E-07$
SOMS	238	$y = 23,562*\exp(-1,4859x)$	0,3087	$t=-10.3$ $p(t)=1.1E-20$
ECETOC	190	$y = 6,3871*\exp(-1,4942x)$	0,2749	$t=-8.4$ $p(t)=8.2E-15$
ILO-CCT	238	$y = 2,3275*\exp(-0,9864x)$	0,2117	$t=-5.8$ $p(t)= 2.1E-08$
COSHH	237	$y = 0,9142*\exp(-0,6497x)$	0,0901	$t=-3.4$ $p(t)=0.0008$

spreiding verklaard. Uit de Box-plots (Tabel 3) en de log-lineaire regressie (Tabel 4) blijkt onder andere omdat de grenswaardenverdelingen van de COSHH gevaarclassen 1 en 2 op ongeveer het zelfde niveau liggen (zie Tabel 3, rij COSHH). ECETOC gebruikt slechts 3 gevaarclassen en een beperkte groep R-zinnen en bij SOMS is het aantal stoffen in de gevaarclassen 1 en 2 te beperkt. Het Duitse TRGS440 gevaarclassenschema onderscheidt de grenswaardenverdelingen het best.

Op grond van voorzorg en de hier uitgevoerde analyse is er voor gekozen de OEL<sub>10%</sub> per gevaarklasse te gebruiken als startpunt bij het ontbreken van een grenswaarde. Dit startpunt hebben we de 'kick off grenswaarde' genoemd. De OEL<sub>10%</sub> is een compromis tussen conservatisme (voorzorgprincipe) en realisme (het moet haalbaar en meetbaar zijn) en valt daarbij binnen het gebied met log-Normale vormovereenkomst. Met het ECETOC gevaarclassenschema heeft bijna de helft van de stoffen een grenswaarde die lager is dan de voorgestelde GEV. De Control Bands (zie Tabel 7) zijn voor de aerosolen in grote lijn vergelijkbaar met de OEL<sub>S-20%</sub> van Tabel 5 en voor

gas/damp met de OEL<sub>S30-40%</sub>. GEV's en Control Bands zijn dus minder geschikt als startpunt bij het ontbreken van een grenswaarde.

Met de OEL<sub>10%</sub> is er ten minste 90% kans dat het werkelijke grenswaarde niveau, gebaseerd op een No-Adverse Effect Level (NOAEL) en de dosis-respons relatie, een factor 25 tot 2000 hoger ligt dan het kick-off niveau. Er is echter ook 10% kans dat de kick-off waarde te hoog is. Door vergelijking met grenswaarden van structuur-verbante stoffen uit de OEL<sub><10%</sub> groep kan worden vastgesteld of de stof mogelijk een grenswaarde moet hebben die lager is dan het kick-off niveau.

Samenvattend: zowel op grond van het gevaarclassenschema als de verdeling van de grenswaarden binnen het gevaarclassenschema verdient de OEL<sub>10%</sub> per TRGS440 gevaarklasse de voorkeur als richtlijn voor een kick-off bij het ontbreken van een grenswaarde.

Tabel 5 Beschrijvingen en tolerantielimieten van de grenswaardenverdelingen voor elke TRGS440 gevaarklasse

TRGS-klasse	Aantal geanalyseerde TGG <sub>8 uur</sub> grenswaarden	GM	GSD	Laagste grenswaarde	Geschatte 10%-grenswaarde	Geschatte 90%-grenswaarde	Hoogste grenswaarde
Gassen en dampen (concentraties in ppm)							
1	50	46,8	6,68	0,2	3,87	565,6	750
2	94	4,6	12,45	0,0024	0,17	121,2	1000
3	148	0,36	21,8	0,0003	0,0068	19,4	200
4	93	0,052	15,6	0,0004	0,0015	1,85	35
Aërosolen (conc. in mg/m <sup>3</sup> )							
1	9	6,69	9,48	0,1	0,24	183	10
2	35	0,8	7,34	0,005	0,0569	11,2	10
3	88	0,36	8,87	0,002	0,0213	6,18	10
4	106	0,04	4,01	0,0002	0,0069	0,25	2,5

Tabel 6 Beschrijvingen en tolerantielimieten van de grenswaardenverdelingen voor elke ECETOC gevaarklasse & vergelijking met de Generic Exposure Value (GEV)

ECETOC-klasse	Aantal geanalyseerde TGG8 uur grenswaarden	GM	GSD	Laagste grenswaarde	Geschatte 10%-grenswaarde	Geschatte 90%-grenswaarde	Hoogste grenswaarde	GEV	Fractie (Grenswaarden < GEV) %
Gassen en dampen (concentraties in ppm)									
1= low	116	30	32,9	0,0023	0,33	2880	750	10	37,5
2=medium	135	0,87	15,0	0,0003	0,026	28,8	1000	1	52,1
3 high	84	0,033	14,73	0,00066	0,001	1,11	10	0,05	55,9
Aërosolen (conc. in mg/m <sup>3</sup> )									
1= low	42	1,59	10,44	5,00E-03	7,17E-02	35	10	1	46,23
2=medium	67	0,45	9,9	0,005	2,3E-02	9	10	0,1	25,7
3 high	81	0,058	4,9	0,002	7,42E-03	0,5	5	0,05	47,5

Tabel 7 Beschrijvingen en tolerantielimieten van de grenswaardenverdelingen voor elke COSHH gevaarklasse & vergelijking met de Control Band

COSHH-Klasse	Aantal geanalyseerde TGG <sub>8 uur</sub> grenswaarden	GM	GSD	Laagste grenswaarde	Geschatte 10%-grenswaarde	Geschatte 90%-grenswaarde	Hoogste grenswaarde	Control Band	Fractie (Grenswaarden < Control Band) %
Gassen en dampen (concentraties in ppm)									
0=A	12	69,5	5,1	2	6,833	706,4	750	50-500	42,5
1=B	45	6,4	16,1	0,00736	0,16	249,2	200	5-50	46,5
2=C	115	2,16	18,8	0,00031	0,05	97	1000	0,5-5	31,0
3=D	101	0,11	28,4	0,0003	0,0014	8,3	100	<0,5	32,5
4=E	92	0,17	18,6	0,0004	0,004	7,5	100	-	-
Aërosolen (conc. in mg/m <sup>3</sup> )									
0=A	4	5	1,76	2,5	1,77	14,09	10	1-10	4,22
1=B	29	0,82	9,56	0,005	0,04	17	10	0,1-1	18,41
2=C	43	0,3	7,63	0,005	0,02	4,4	10	0,01-0,1	5,24
3=D	82	0,07	5,48	0,005	0,008	0,65	10	<0,01	12,73
4=E	79	0,14	11,23	0,0002	0,006	3,29	10	-	-

Tabel 8 Kick-off grenswaarden (TGG8 uur) gebaseerd op de TRGS440 gevaarclassenschema voor stoffen zonder grenswaarde, maar met R-zinnen

	Gevaarklasse			
	1	2	3	4
R-zinnen	36,37,38 65,66,67*	20,21,22 34 41 62,63,64	23,24,25 29,31 33, 35 40 (Carc. Cat. 3) 42,43 60,61 68 (Mut. Cat. 3)	26,27,28 32 45 46 49
Kick-off grenswaarde voor:				
Gassen and dampen (ppm)	4	0,2	0,01	0,001
Aërosolen (mg/m <sup>3</sup> )	0,24	0,06	0,02	0,01

\*: R65, 66 and 67 zijn alleen gekoppeld aan gassen en dampen (grenswaarden in ppm)



## Dank

De auteurs danken Frans Jongeneelen en Wim Passchier voor de waardevolle opmerkingen. Speciaal dank aan Wil ten Berge met wie hierover on-line menig uurtje in de vrije tijd is gestoeid

## Literatuur

1. Brief van de Staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid aan de voorzitter van de Commissie Arbeidsomstandigheden van de Sociaal Economische Raad. 19 oktober 2004, kenmerk A&S/W&P/0439991.
2. Sociaal-Economische Raad, Commissie Arbeidsomstandigheden. Advies 'Naar een nieuw werkprogramma MAC-waarden'. SER, publ.nr. 03/05, Den Haag.
3. Allanou R., Hansen B. G., and Bilt Y. van der. Public Availability of Data on EU High Production Volume Chemicals European Commission, Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau, TP 280, Ispra (VA), 21020, Italy. <http://ecb.jrc.it>.
4. EU COMMISSION DIRECTIVE 2001/59/EC of 6 August 2001. Adapting to technical progress for the 28th time Council Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances.
5. Brief van de Staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid aan de voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal. Kamerstukken II, 2002-2003, 25883, nr. 17, pag 4, regel 12, 27-06-2003. Meer informatie: Versterking Arbeidsomstandigheden Stoffen. [www.vast.szw.nl](http://www.vast.szw.nl).
6. DOHSBase2000. Databaseprogramma met arbeidshygiënische grenswaarden en meetmethoden. Dohsbase v.o.f., Eersel (juni 2004). [www.dohsbase.nl](http://www.dohsbase.nl).
7. COSHH Essentials. Easy steps to control chemicals. Control of Substances Hazardous to Health Regulations. HSE Books HSG193 (1999) ISBN 0 7176 2421 8.
8. ILO Chemical Control Toolkit Draft Guidelines Geneva. <http://www.ilo.org/safework> (no publication year).
9. TRGS440 Ermitteln und Beurteilen von Gefährdungen durch Gefahrstoffe am Arbeitsplatz.
10. Kramer H.J., Ham W.A. van den, Slob W., Pieters M.N. Derivation of conversion factors to estimate an indicative chronic NOAEL from short-term toxicity data. RIVM Laboratory of Effect Assessment. (Target Risk Assessment draft 2 tabel 6 page 14).
11. SOMS. Strategisch omgaan met stoffen. Het Nederlands stoffenbeleid in internationaal perspectief. Uitvoeringsnota SOMS mei 2004, Tabel 3.
12. Brooke IM, 1998. A UK scheme to help small firms control health risks from chemicals: Toxicological considerations. *Annals of Occupational Hygiene* 42(6), 377-390.
13. Money C., Rooij C. de, Floe'h F. et.al. A structured approach to the evaluation of workplace chemical health risks. *Policy and practice in Health and Safety* 2003 <http://www.ecetoc.org>.
14. HYGINIST for Windows versie 4.2.0. <http://www.tsac.nl>.
15. Gombar VK, Enslin K, Hart JB, Blake BW and Borgstedt HH., Estimation of maximum tolerated dose for long term bioassays from acute lethal dose and structure by QSAR. *Risk Analysis* 11 (1991), 509-517.
16. Whaley D.A., Attfield M.D., Bedillion E.J. et. al. Regression method to estimate provisional TLV/WEEL-equivalents for non-carcinogens. *Ann. Occupat. Hyg.* 44 (2000), 361-374.
17. REACH: Voorstel van de Europese Commissie. COM(2003)644, Def. 29-10-2003.
18. [http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs\\_rev00/English/GHS-ANNEX-2.pdf](http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev00/English/GHS-ANNEX-2.pdf)
19. 2005 TLVs® and BEIs®. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), Cincinnati, Ohio, 2004. ISBN: 1-882417-58-5. <http://www.acgih.org>
20. Mulhausen J.R., Damiano J. A strategy for Assessing and managing Occupational Exposures. *AIHA Fairfax, Virginia* (1998), 349p.