

**TNO-rapport**

**V7492/01**

**Highlights 2003-2006**

**Chemische en Biologische Gezondheidsrisico's  
tijdens het Werk**

Datum mei 2007

Auteur(s) Joop J. van Hemmen  
Monique Groenewold  
Evelyn Tjoe Nij  
Han van de Sandt

Autorisatie Dr. F.D. Pot (Directeur Kennis, TNO Kwaliteit van Leven)



Aantal pagina's 17

Alle rechten voorbehouden. Niets uit dit rapport mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van TNO.

Indien dit rapport in opdracht werd uitgebracht, wordt voor de rechten en verplichtingen van opdrachtgever en opdrachtnemer verwezen naar de Algemene Voorwaarden voor onderzoeksopdrachten aan TNO, dan wel de betreffende terzake tussen de partijen gesloten overeenkomst.

Het ter inzage geven van het TNO-rapport aan direct belanghebbenden is toegestaan.



# Inhoudsopgave

<b>1</b>	<b>Inleiding.....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Blootstellingsanalyses voor registratie van gewasbeschermingsmiddelen en biociden .....</b>	<b>7</b>
2.1	Waar draait dit project om? .....	7
2.2	Gewasbeschermingsmiddelen.....	7
2.3	Biociden.....	8
2.4	Persoonlijke beschermingsmiddelen.....	9
2.5	Kernpublicaties .....	9
<b>3</b>	<b>Veilig(er) werken met gevaarlijke stoffen in de praktijk .....</b>	<b>11</b>
3.1	Waar draait dit onderzoek om? .....	11
3.2	Stoffenmanager [1][2].....	11
3.3	Substitutie [3].....	12
3.4	Blootstellingsmodellering [4][5].....	12
3.5	Kernpublicaties .....	13
<b>4</b>	<b>Intelligent testen onder de nieuwe Europese regelgeving REACH .....</b>	<b>15</b>
4.1	Waar draait dit project om? .....	15
4.2	Nieuwe teststrategieën en methoden.....	15
4.3	Plannen .....	16
4.4	Blootstellingsscenario's.....	16
4.5	Kernpublicaties .....	17



# 1 Inleiding

In het programma Chemische en Biologische Gezondheidsrisico's is in de periode 2003-2006 aan veel verschillende projecten gewerkt. Die hadden tot doel om het kennisniveau van TNO up-to-date te houden en op speerpunten te versterken. De projecten draaiden vooral om het ontwikkelen van instrumenten voor de implementatie van de wet- en regelgeving rond stoffen en het ondersteunen van met name het midden- en kleinbedrijf (MKB) bij het ontwikkelen van een optimaal gevaarlijkstoffsbeleid. In de volgende hoofdstukken gaan we kort in op de bereikte resultaten op de volgende gebieden.

- De ontwikkeling van modellen en benaderingen voor blootstellinganalyses van gewasbeschermingsmiddelen en biociden voor implementatie van de Europese regelgeving en de Nederlandse Bestrijdingsmiddelenwet.
- Het ontwikkelen van veilige werkmethoden voor gevaarlijke stoffen, met het speerpunt op het MKB.
- Intelligent testen in de context van de vernieuwde regelgeving rond stoffen in Europa (REACH).

De auteurs zijn graag bereid om nadere inlichtingen en hulp te geven op de verschillende onderzoeksterreinen, zodat de onderzoeksresultaten een grote spin off hebben voor het Nederlandse bedrijfsleven in de Europese en nationale kaders, zowel in economische zin als in termen van veiligheid op het werk.



## 2 Blootstellinganalyses voor registratie van gewasbeschermingsmiddelen en biociden

### 2.1 Waar draait dit project om?

Voor gewasbeschermingsmiddelen (91/414/EEC) en biociden (98/8/EC) zijn in Europa richtlijnen ontwikkeld, die het in de handel brengen van zogenaamde 'plant protection products' en 'biocidal products' regelen. In beide gevallen betreft het allereerst een beoordeling van actieve stoffen voor het plaatsen op een positieve lijst (Annex I). Indien bij de Europese beoordeling van tenminste één product de actieve stof op de lijst is geplaatst, dan kunnen vervolgens producten met die actieve stof worden beoordeeld voor toelating in lidstaten. Men streeft hierbij naar wederzijdse erkenning van die toelatingen in de verschillende lidstaten. De hierbij gehanteerde beoordeling is een kwantitatieve risicobeoordeling gericht op het voorkómen van risico's voor mens en milieu. Op basis van een gedetailleerde analyse van de toxicologische eigenschappen van de stof (in het product) en de blootstellingsniveaus bij gebruik van het product in de praktijk, wordt nagegaan wat het risico is en hoe dat eventueel kan worden beheerst. De afgelopen jaren heeft TNO sterk geïnvesteerd in de humane blootstellinganalyse van gewasbeschermingsmiddelen en biociden.

#### Wat is er bereikt?

- We hebben blootstellingsonderzoek gewasbeschermingsmiddelen opgezet in opdracht van bedrijfsleven en overheid.
- We hebben ervoor gezorgd dat de resultaten van EUROPOEM grotendeels zijn geïmplementeerd in de Nederlandse regelgeving.
- We zijn bezig een Europees project onder leiding van TNO af te ronden rond de blootstelling aan biociden.
- We organiseren medio 2007 een workshop waarop kennis rondom blootstellingsrisico's van biociden zal worden uitgewisseld.
- We hebben een discussiedocument over persoonlijke beschermingsmiddelen opgesteld met voorgestelde beschermingsfactoren voor zowel gewasbeschermingsmiddelen als biociden.

### 2.2 Gewasbeschermingsmiddelen

Het bedrijfsleven heeft TNO gevraagd blootstellingonderzoek te doen voor toelatingsdoeleinden [1]. Het Ministerie van SZW laat het onderzoek uitvoeren om voldoende datapunten te verzamelen, waar de voorspellende modellen (nog) tekort schieten. De resultaten zullen bijdragen aan optimale risicobeoordelingen van het College voor de Toelating van Bestrijdingsmiddelen (CTB). In Europa wordt vooralsnog gebruik gemaakt van twee voorspellende blootstellingmodellen, maar die zijn gebaseerd op blootstellingstudies die veelal ouder zijn dan vijftien jaar. Met een Europees project (EUROPOEM) is getracht hierin aanzienlijke verbetering te brengen. De resultaten van dit project zijn, mede door inzet van TNO, grotendeels in de Nederlandse regelgeving geïmplementeerd. Het gaat hier vooral om de toepassing van de middelen, maar naast de toepasser is ook de beoordeling van de werker (de persoon die na toepassing met residuen van het middel in aanraking komt, bij bijvoorbeeld

gewaswerkzaamheden zoals het oogsten van bloemen en fruit) van belang. Daarnaast moeten ook de risico's in kaart worden gebracht van mensen die min of meer toevallig worden blootgesteld omdat ze in de buurt zijn van een landbouwtoepassing of omdat ze naast een landbouwgebied wonen of werken en daardoor regelmatig blootgesteld kunnen worden aan gewasbeschermingsmiddelen. In de richtlijn die nu wordt herzien (gebruikmakend van de expertise van TNO) wordt ook expliciet aandacht gegeven aan de blootstellingsfactoren voor deze niet-beroepsmatige blootstelling. Er is dan ook grote behoefte aan het ontwikkelen van modellen die hiermee rekening houden en specifieke voorspellingen van optredende blootstellingen kunnen geven. Hierbij kan worden aangesloten bij het door de agrochemische industrie in de USA en Europa in ontwikkeling gebrachte *Agricultural Handlers Exposure Database (AHED)* dat de resultaten van een groot aantal recente blootstellingsonderzoeken bevat. Voor de (niet)beroepsmatige blootstelling moet nog veel onderzoek plaatsvinden. Dat dit niet onbelangrijk is, blijkt uit de commotie in Engeland van de laatste jaren, waarbij diverse personen die zich ziek voelden door ongewenste blootstelling aan gewasbeschermingsmiddelen geprobeerd hebben aandacht voor hun problemen te vragen. In de *Annals of Occupational Hygiene* is hierover een 'Commentaar' gepubliceerd [2]. In de komende twee jaar zal naar verwachting een sterke stimulans worden gegeven aan de ontwikkeling van innoverende voorspellende modellen.



### 2.3 Biociden

Er worden in Europa 23 biocideproducttypen onderscheiden (zoals diverse typen desinfectantia, conserveringsmiddelen en ongediertebestrijdingsmiddelen). TNO heeft een belangrijke rol gespeeld en doet dat nog steeds in de ontwikkeling van een wetenschappelijk verantwoorde aanpak om de blootstelling in de praktijk te schatten bij een grote veelheid en diversiteit van gebruik van die middelen. Op dit moment wordt een EU-project onder leiding van TNO afgerond dat hierbij een belangrijke stap voorwaarts zet [3]. Ook voert TNO voor overheid en industrie studies uit die beogen ofwel leemten in kennis te vullen, ofwel de industrie bij te staan voor het toelatingsproces.

Omdat veel biocidetoepassingen nauwelijks verschillen van die van andere chemische agentia, is het van belang de ontwikkelingen van *REACH Exposure Scenarios* nauw te verbinden met het onderhavige werk. TNO is hiertoe optimaal in staat omdat we ook participeren in de centrale *REACH Implementation Projects*. In deze context verdient dan ook de ontwikkeling van een *Advanced integrated tool for worker exposure assessment* vermelding waarbij TNO aan een EU-breed consortium van blootstellingonderzoekers leiding geeft. Hierbij worden voorspellingen gedaan van zowel inhalatoire als dermale blootstellingverdelingen op basis van in te vullen gegevens over sleuteldeterminanten [4]. Deze zogenaamde *higher tier approach* is onderdeel van een benadering waarbij conservatieve schattingen van de blootstelling niet het gewenste resultaat leveren en een veel preciezere bepaling essentieel is om de risico's te beoordelen.



Daarnaast probeert TNO de deskundigheid van verschillende partijen voor specifieke gebruiksblootstellingen samen te brengen, zodat de aanpak van de humane risicobeoordeling voor biociden verbeterd kan worden. Daarom organiseren we medio 2007 een workshop waar de experts van lidstaten en onderzoeksinstituten met elkaar state-of-the-art informatie uitwisselen over de resultaten van het registratieproces voor alle actieve stoffen in biocideproducten dat thans op Europees niveau plaatsvindt [5].

## 2.4 Persoonlijke beschermingsmiddelen

Persoonlijke beschermingsmiddelen zijn weliswaar de laatste stap in het terugdringen van blootstelling, maar voor de registratie - in Nederland door het CTB - vaak een essentieel element in de risicobeheersing in de praktijk van landbouwbestrijdingsmiddelen en biociden.

Om inzicht te krijgen in de achtergronden en beweegredenen van het gebruik van defaultwaarden voor beschermingsfactoren van verschillende persoonlijke beschermingsmiddelen heeft TNO een inventariserend onderzoek uitgevoerd. Hiervoor zijn overheden in Noord-Amerika en Europa, evenals de industrie (agro en non-agro), geconsulteerd. Dit heeft geleid tot een document met voorgestelde beschermingsfactoren voor zowel gewasbeschermingsmiddelen als biociden, waarover op lidstaatniveau in Europa en Noord-Amerika gediscussieerd kan worden [6].

## 2.5 Kernpublicaties

- 1 In 2006 was TNO betrokken (voorbereiding, uitvoering of rapportage) bij zes van dergelijke onderzoeken -in GLP compliance- voor registratiedoeleinden.
- 2 Van Hemmen J.J., 2006, *Pesticides and the residential bystander*, Ann Occup Hyg 50: 651-655.
- 3 CCR.IHCP.C431584.XO: *Development of Worked Examples for Exposure Scenarios of Biocidal Products to Humans*.
- 4 Tielemans E., Warren N., Schneider T., Tischer M., Ritchie M., Goede H., Kromhout H., Van Hemmen J., Cherrie J., 2006. *Tools for regulatory assessment of occupational exposure: -development and challenges-*, J Exp Sci Env Epidemiol, in druk.
- 5 Internationale workshop 'Human health and safety during the use of biocides', juni 2007 (in voorbereiding).
- 6 Gerritsen-Ebben R.E., Brouwer D.H., Van Hemmen J.J., 2007, *Effective Personal Protective Equipment (PPE). Default Setting of PPE for Registration Purposes of Agrochemical and Biocidal Pesticides*, TNO rapport V7333, Zeist.

**Het ministerie van SZW over het werk van TNO rond blootstellingsanalyses voor registratie van gewasbeschermingsmiddelen en biociden**

“De regelgeving van de 21ste eeuw gaat uit van de eigen verantwoordelijkheid van het bedrijfsleven. Zo ook bij de samenstelling van de dossiers die nodig zijn om een bestrijdingsmiddel toegelaten te krijgen. Onderdeel van zo’n dossier is de (geschatte of gemeten) blootstelling aan het bestrijdingsmiddel: bij de toepassing en er na, bij het werken in het behandelde gewas, in de bespoten ruimte, of met behandelde goederen. De manier van beoordelen van zo’n dossier is voor het grootste deel Europees voorgeschreven, maar ook de beoordeling van de werkzame stof gebeurt op Europees niveau. Die beoordeling kan alleen effectief en efficiënt gebeuren als er Europese overeenstemming is over de eerste schatting van de blootstelling aan het bestrijdingsmiddel. Deze overeenstemming wordt voorbereid door de wetenschappers, en aanvaard door industrie en overheden gezamenlijk. De wetenschappers bereiden hiervoor gezamenlijk blootstellingsmodellen voor. **Voor dit proces is TNO Kwaliteit van Leven (en de voorlopers daarvan) van zeer groot belang gebleken. Zonder overdrijving: medewerkers van TNO zijn toonaangevend in dit veld. Hierover zijn industrie en de overheden van belangrijke Europese lidstaten het eens. De inzet van TNO is onontbeerlijk geworden.”**

## 3 Veilig(er) werken met gevaarlijke stoffen in de praktijk

### 3.1 Waar draait dit onderzoek om?

De wetgeving rondom het werken met gevaarlijke stoffen is volop in beweging: nationaal is er het programma Versterking Arbobeleid Stoffen (VAST) dat het MKB stimuleert en de nieuwe Arbowet met het grenswaardestelsel en op Europees niveau het nieuwe stoffenbeleid REACH. In de regelgeving over chemische stoffen verschuift de verantwoordelijkheid voor de zorg in toenemende mate naar de werkgever en de producent. De overheden stellen de doelen en kaders, terwijl bedrijven en brancheorganisaties de vrijheid krijgen zelf middelen en instrumenten te ontwikkelen. TNO ontwikkelt methoden, modellen en instrumenten, die het bedrijfsleven bij uitvoering van wet- en regelgeving kunnen ondersteunen. We richten ons hierbij op het identificeren van risico's van het werken met gevaarlijke stoffen en het implementeren van veilige werkwijzen. Om goede aansluiting bij de praktijk te vinden, hebben we nauw samengewerkt met stakeholders waaronder branche-organisaties, bedrijven, het ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid en de Arbeidsinspectie. Hiermee sluit TNO aan bij het programma VAST waarmee het Ministerie van SZW een impuls heeft gegeven aan de verbetering van het gevaarlijkestoffenbeleid in branches en ketens.

#### Wat is er bereikt?

- TNO Kwaliteit van Leven heeft in samenwerking met anderen de Stoffenmanager ontwikkeld.
- We hebben een leidraad ontwikkeld voor de vervanging (substitutie) van gevaarlijke stoffen in bedrijven.
- We hebben een database van meetgegevens opgezet die het mogelijk maakt beschikbare meetgegevens in Nederland met relevante contextuele informatie systematisch op te slaan.
- We hebben een consortium gevormd om een meer geavanceerd blootstellingmodel te ontwikkelen.

### 3.2 Stoffenmanager [1][2]

Elke ondernemer is volgens de Arbowet verplicht om een risico-inventarisatie en evaluatie (RI&E) voor het werken met gevaarlijke stoffen uit te voeren. Na evaluatie van de risico's moet de ondernemer een plan van aanpak formuleren om de risico's terug te dringen. Met de Stoffenmanager, een prioriteringsinstrument voor het MKB, kan een ondernemer hieraan voldoen. Dit instrument is deels door kennisinvestering en door financiering van het Ministerie van SZW tot stand gekomen en is ontwikkeld door TNO samen met de ArboUnie en BECO.

Het model wordt momenteel gevalideerd en gekwantificeerd. Het generieke instrument kent inmiddels meer dan 6000 gebruikers en binnen het VAST-programma zijn tien branchespecifieke versies van de stoffenmanager ontwikkeld (onder andere voor de schoonmaaksector, de bouwnijverheid, tandtechnici, oppervlaktebehandeling metaal, textiel en tapijt, asbest).

Het instrument is voor een aantal branches inmiddels uitgebreid met een module om de lokale en systemische huidrisico's te beoordelen en aan te pakken. Deze module is gebaseerd op het EU-gefinancierde project RISKOFDERM. Het is de bedoeling om deze module in de generieke stoffenmanager te integreren.



### 3.3 Substitutie [3]

Om de vervanging van (zeer) gevaarlijke stoffen in een bedrijf effectief te laten verlopen, heeft TNO een leidraad voor substitutie ontwikkeld. De leidraad biedt ondersteuning waar vervanging (wettelijk) verplicht of gewenst is. De leidraad is geschikt voor alle bedrijven of brancheorganisaties die een stof willen vervangen, maar niet goed weten hoe ze dat moeten aanpakken. In tien stappen zet de leidraad uiteen hoe een succesvol vervangingsproces verloopt. Hierdoor kan een bedrijf gestructureerd aan de slag. Ook helpt de leidraad te voorkómen dat het bedrijf met een alternatief van de regen in de drup belandt. De leidraad geeft inzicht in de risico's in de huidige situatie en vergelijkt deze met de mogelijke risico's na vervanging.

### 3.4 Blootstellingsmodellering [4][5]

Om good practices te kunnen formuleren voor het Nederlandse grenswaardestelsel en de ontwikkeling van 'Exposure Scenario's' voor REACH, moeten de gegevens over blootstelling en (effectiviteit van) maatregelen beter toegankelijk gemaakt worden. Daarom heeft TNO mede met behulp van kennisinvestering een database meetgegevens opgezet die het mogelijk maakt beschikbare meetgegevens in Nederland met relevante contextuele informatie systematisch op te slaan.

Daarnaast hebben we een grote hoeveelheid informatie verzameld uit de (grijze) literatuur en systematisch opgeslagen in ECEL: *Exposure Control Efficacy Library*.

Inmiddels zijn ruim 600 effectiviteitswaarden van diverse beheersmaatregelen, zoals verschillende soorten lokale ventilatie, verneveling, afscherming van de bron, opgeslagen in deze database. De gebruiker kan gericht zoeken naar effectiviteitswaarden van specifieke beheersmaatregelen onder gedefinieerde omstandigheden en voor bepaalde typen blootstelling (dampen, stof). ECEL is hiermee geschikt voor het onderbouwen van blootstellingmodellen en kan ondersteuning bieden aan arboprofessionals in de praktijk bij het opstellen van good practices en exposure scenario's.

In internationaal verband heeft TNO inmiddels een consortium gevormd om een meer geavanceerd blootstellingmodel te ontwikkelen, het zogenaamde 'advanced tool'-project (zie ook het eerste artikel). Op basis van de meest recente statistische inzichten (Bayesiaanse statistiek) wordt modelkennis gekoppeld aan empirische meetgegevens om zo een meer realistische schatting van de blootstelling te maken. In dit project worden dus de database met meetgegevens en de conceptuele modelkennis met elkaar verbonden door middel van de meest recente statistische technieken. De resultaten van dit internationale project worden over twee jaar verwacht en zullen een lacune in het huidige stoffenbeleid opvullen. Voor de financiering van dit internationale project worden alle Stakeholders (Competent Authorities, EU-DGs en Europese sectorale industriële organisaties) betrokken voor een optimaal commitment en effectieve implementatie.

### 3.5 Kernpublicaties

- 1 Heussen G.A.H., Van der Schaaf D.A., West J., Marquart J., Noy T.A.J., Tielemans E., *The "Substance Manager", a generic tool for SMEs to control chemical risks at work. Part 2: development and implementation of sector specific versions*. Abstract BOHS-conference 2006.
- 2 Van der Schaaf D.A., Heussen G.A.H., van Wijk M., Le Feber M., Noy T.A.J., Tielemans E., West J., *The "Substance Manager", a generic tool for SMEs to control chemical risks at work. Part 1: Background, capabilities and future developments*. Abstract BOHS-conference 2006.
- 3 Van Niftrik, M.F.J., en Mikkers, J. 2007., *Ontwikkeling van een generiek model voor de vervanging van zeer gevaarlijke stoffen in het werkmilieu*, geaccepteerd voor Tijdschrift voor Toegepaste Arbowetenschappen.
- 4 Goede H., Schinkel J., Meijster T., van Hemmen J., Tielemans E., *Development and analyses of an Exposure Control Efficacy Library (ECEL)*, in voorbereiding.
- 5 Goede H., Schneider T., Cherrie J., Tischer M., Warren N., van Hemmen J.J., Tielemans E., *Conceptual model for inhalation exposure: defining principal modifying factors*, in voorbereiding.

**Het ministerie van SZW over het werk van TNO rond veilig(er) werken met gevaarlijke stoffen in de praktijk**

“De Arbowet die per 1 januari 2007 in werking is getreden, brengt een expliciet onderscheid aan in een publieke en een privaatrechtelijke verantwoordelijkheid. Het stellen van doelvoorschriften is een publieke taak en het vormgeven van het eigen arbeidsomstandighedenbeleid binnen die doelvoorschriften is een privaatrechtelijke verantwoordelijkheid. Het bedrijf, de branche of de sector geeft dit vorm in de zogenoemde arbocatalogus, waarbij over de inhoud tussen de werkgever en werknemers overeenstemming is bereikt. Op deze wijze ontstaat meer maatwerk, waardoor meer draagvlak voor die eigen aanpak wordt ervaren.

De Stoffenmanager is een praktisch instrument waarmee het MKB snel de blootstelling aan stoffen kan aanpakken. In tien trajecten van het stimuleringsprogramma VASt, waarin branches als partners in een productketen rond de tafel zitten om afspraken te maken, is of wordt de Stoffenmanager doorontwikkeld. Zo ontstaat een meer op de bedrijfsprocessen van de branche gericht instrument, dat beter wordt herkend. Het instrument krijgt steeds meer functionaliteiten, zoals risicoschatting voor de huid, opslag van stoffen en risicoschatting op stof- en gasexplosies. Ook kan de Stoffenmanager nog worden uitgebreid met de in ditzelfde project genoemde substitutie. De programmatuur van de Stoffenmanager is ‘open source’, wat betekent dat iedereen kan beschikken over die programmatuur en er eigen functionaliteiten aan kan toevoegen.

Inmiddels heeft de Stoffenmanager 6000 geregistreerde gebruikers. Naar aanleiding van het voorgaande kan worden gesteld dat de Stoffenmanager duidelijk in een behoefte blijkt te voldoen. Het doelfinancieringsproject heeft daaraan bijgedragen.”

## 4 Intelligent testen onder de nieuwe Europese regelgeving REACH

### 4.1 Waar draait dit project om?

Vanaf het begin dat de Europese Commissie de REACH Implementatie Projecten (RIPs) startte heeft TNO Kwaliteit van Leven, Food & Chemical Risk Analysis binnen consortia van overheden, bedrijfsleven en onderzoeksinstituten actief meegewerkt aan innovatie van risicobeoordeling. De uitdaging was om een balans te vinden tussen de bescherming van mens (werker, consument) en milieu, de kosten en het proefdiergebruik. We hebben ons vooral gericht op de ontwikkeling van teststrategieën en van blootstellingsscenario's.

#### **Wat is er bereikt?**

Vooruitlopend op REACH is TNO al vroeg begonnen met investeren in innovaties die noodzakelijk zijn voor een succesvolle implementatie van de verordening. Daarnaast zijn verschillende groepen stoffen binnen REACH geprioriteerd, waaronder Carcinogene, Mutagene en Reprotoxische (CMR) stoffen. Vanaf het begin zijn hierbij de uitgangspunten van TNO geweest: 'alleen testen wat echt noodzakelijk is' en 'dierstudies alleen uitvoeren als er geen valide alternatieven zijn'. Binnen het meerjarenproject 'Predictable Chemicals' zijn we begonnen met het ontwikkelen van Intelligent Testing Strategies, waarin optimaal gebruik gemaakt wordt van in vitro testen en zogenoemde non-testing methoden zoals (Q)SAR, Read Across en Substance Grouping. Daarnaast hebben we methodieken ontwikkeld om epidemiologische gegevens maximaal te gebruiken in de risicobeoordeling [1].

Ondanks vele Europese richtlijnen en verordeningen bleek eind jaren 90 dat de kennis over de potentiële risico's van een groot aantal stoffen onvoldoende was. Bovendien verliep het beoordelen van de prioritaire stoffen zeer langzaam. Het onderkennen van deze problemen door overheden, bedrijfsleven en NGO's heeft, na vele discussies, geleid tot de nieuwe verordening REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals*) die op 1 juni 2007 in werking is getreden. REACH eist dat er meer informatie beschikbaar moet zijn over de potentiële risico's voor mens en milieu, naarmate een stof meer geproduceerd of geïmporteerd wordt.

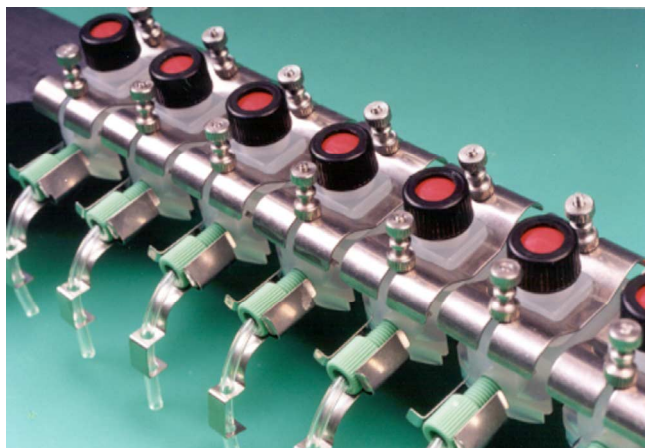
### 4.2 Nieuwe teststrategieën en methoden

In het verleden heeft TNO veel onderzoek uitgevoerd naar het ontwikkelen en valideren van methoden voor het voorspellen van lokale toxiciteit (oog- en huidirritatie). Nu deze methoden steeds meer worden geaccepteerd binnen de voorgeschreven risicobeoordeling, is de laatste jaren de focus meer gericht op het voorspellen van effecten door stoffen die opgenomen worden door het lichaam, de systemische toxiciteit.

Het testen van stoffen op reprotoxiciteit (effecten op de voortplanting) brengt hoge kosten met zich mee en is verantwoordelijk voor het overgrote deel van het proefdiergebruik onder REACH. Daarom heeft TNO zich ingespannen om op dit gebied nieuwe methoden te ontwikkelen. Gezien de complexiteit van dit eindpunt zijn

dierproeven voorlopig nog een belangrijke manier om informatie te verwerven. Om optimaal relevante gegevens uit deze studies te verkrijgen is onderzoek verricht naar het combineren van verschillende eindpunten in één studie. Daarnaast heeft TNO een flinke stap gezet om relevante *in vitro* gegevens beter te kunnen gebruiken binnen de risicobeoordeling. Door *in vitro* gegevens op het gebied van embryotoxiciteit te combineren met kinetisch modelleren worden de onzekerheden ten aanzien van *in vitro*-*in vivo* extrapolaties verminderd [2]. Deze geïntegreerde manier van testen heeft grote interesse getrokken van autoriteiten en bedrijven, en zal binnen het EU-project ReProTect verder worden uitgewerkt.

Met behulp van '(quantitative) structure-activity relationship' ((Q)SARs) kan, op basis van structurele kenmerken, een aantal toxicologische eigenschappen van stoffen in kaart worden gebracht. (Q)SAR is daarmee potentieel een snelle manier om, zonder (dier)proeven uit te voeren, na te gaan of het waarschijnlijk is dat bepaalde (groepen) stoffen een bepaalde intrinsieke toxiciteit hebben. Van groot belang hierbij is de voorspellende waarde van de (Q)SAR voor het toxicologische eindpunt en de regulatoire acceptatie van deze nieuwe modellen. Door actief deel te nemen aan internationale projecten en discussies, is TNO nu in de positie om (Q)SARs optimaal in te zetten bij de risicobeoordeling van stoffen.



#### 4.3 Plannen

Ook in de toekomst zal TNO internationaal blijven opereren om op deze manier kennis te delen met relevante stakeholders. Zo nemen we deel aan het vijf jaar durende project OSIRIS dat tot doel heeft om praktisch toepasbare Intelligent Testing Strategies te ontwikkelen en het gebruik van zogenoemde non-testing data voor regulatoire beslissingen significant te vergroten. Om een beter inzicht te krijgen in de potentiële risico's van nanodeeltjes, is onder andere het project NANOSH ontwikkeld, waarin TNO een centrale rol vervult op het gebied van blootstelling. De basis voor de deelname aan dit project is de afgelopen jaren gelegd door inventariserend onderzoek naar nieuwe risico's op de werkplek.

#### 4.4 Blootstellingsscenario's

Het bepalen van de potentiële blootstelling van de werknemer aan een stof is een essentieel onderdeel binnen de risicobeoordeling. Onder REACH wint dit onderwerp verder aan belang aangezien voor veel stoffen *Exposure Scenario's* opgesteld moeten worden. Dit zijn beschrijvingen van omstandigheden en maatregelen die veilig gebruik van stoffen mogelijk maken voor mens en milieu. TNO heeft op dit gebied zowel aan



algemene methodeontwikkeling gewerkt (onder andere binnen een REACH Implementation Project) als aan specifieke methoden voor huidblootstelling en -absorptie [3,4]. Om realistische voorspellingen te kunnen doen over de hoeveelheid stof die via de huid in het lichaam komt, koppelt TNO verschillende technologieën aan elkaar. Door zoveel mogelijk gebruik te maken van modelmatige aanpakken, kunnen dure, grootschalige experimenten vaak voorkomen worden.

#### 4.5 Kernpublicaties

- 1 Goldbohm R.A., Tielemans E.L.P.J., Heederik D., Rubingh C.M., Dekkers S., Willems M.I., Kroese E.D. (2006), *Risk estimation for carcinogens based on epidemiological data: a structured approach, illustrated by an example on chromium*, Regulatory Toxicology and Pharmacology 44, 294-310.
- 2 Verwei M., Van Burgsteden J.A., Krul C.A.M., van de Sandt J.J.M., Freidig A. (2006), *Prediction of in vivo embryotoxic effect levels with a combination of in vitro and in silico techniques*. Toxicology Letters 165, 79-87.
- 3 Van de Sandt J.J.M., Dellarco M., Van Hemmen J.J. (2007), *From dermal exposure to internal dose. Journal of Exposure Sciences and Environmental Epidemiology* (in druk).
- 4 Marquart H., Warren N.D., Laitinen J., Van Hemmen JJ (2006), Default values for assessment of potential dermal exposure of the hands to industrial chemicals in the scope of regulatory risk assessments, Ann Occup Hyg 50, 469-89.