

Eindrapport

Ontwikkelen van een protocol voor de keuze van gezondheidkundige toetsingswaarden

Katleen De Brouwere, Christa Cornelis

Studie uitgevoerd in opdracht van: Agentschap Zorg en Gezondheid
2015/MRG/R/0468

Juli 2015



VITO NV

Boeretang 200 - 2400 MOL - BELGIE
Tel. + 32 14 33 55 11 - Fax + 32 14 33 55 99
vito@vito.be - www.vito.be

BTW BE-0244.195.916 RPR (Turnhout)
Bank 375-1117354-90 ING
BE34 3751 1173 5490 - BBRUBEBB

Alle rechten, waaronder het auteursrecht, op de informatie vermeld in dit document berusten bij de Vlaamse Instelling voor Technologisch Onderzoek NV ("VITO"), Boeretang 200, BE-2400 Mol, RPR Turnhout BTW BE 0244.195.916. De informatie zoals verstrekt in dit document is vertrouwelijke informatie van VITO. Zonder de voorafgaande schriftelijke toestemming van VITO mag dit document niet worden gereproduceerd of verspreid worden noch geheel of gedeeltelijk gebruikt worden voor het instellen van claims, voor het voeren van gerechtelijke procedures, voor reclame of antireclame en ten behoeve van werving in meer algemene zin aangewend worden

INHOUD

Inhoud	II
Lijst van afkortingen	III
HOOFDSTUK 1. Inleiding	1
HOOFDSTUK 2. Screening en inventarisatie	3
2.1 Doelstelling	3
2.2 Aanpak	3
2.3 Resultaat	5
2.3.1 Internationale instanties	5
2.3.2 Nationale instanties (buiten België)	9
2.3.3 Regionale instanties (binnen België)	26
2.3.4 Het aspect van carcinogeniteit bij de keuze van gezondheidskundige toetsingswaarden	31
2.3.5 Samenvatting	40
HOOFDSTUK 3. protocol en toepassing op enkele praktijkvoorbeelden	46
Literatuurlijst	47

LIJST VAN AFKORTINGEN

ADI	Aanvaardbare Dagelijkse Inname
ANSES	Agence National de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BIM	LeefMilieu Brussel
BMDL10	Benchmark Dose Level 10 % Response (95 % confidence interval)
C&L	Classification and Labelling
DMEL	Derived Minimal Effect Level
DNEL	Derived No Effect Level
ECHA	European Chemicals Agency
EFSA	European Food Safety Agency
EU-RAR	European Risk Assessment Reports
IARC	International Agency for Research on Cancer
IGHRC	Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals
INERIS	Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
IPCS	International Programme on Chemical Safety
IRIS	Integrated Risk Information System
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
MoA	Mode of Action
MOE	Margin of Exposure
MRL	Minimum Risk Level (mg/kg.d of mg/m ³); en Maximum Residue Limit (mg/kg)
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NTP	National Toxicology Program
OECD	Organization for Economic Cooperation and Development
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment
OSRTI	US EPA Office of Superfund Remediation and Technological Innovation
OVAM	Openbare Vlaamse Afvalstoffenmaatschappij
POD	Point of Departure
PPRTV	Provisional Peer Reviewed Toxicity Values
QSAR	Kwantitatieve Structuuractiviteitsrelaties
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals
RfC	Reference Concentration
RfD	Reference Dose
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SC	Scientific Committee
SCCS	Scientific Committee on Consumer Safety
SCENIHR	Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks
SCHER	EC Scientific Committee on Health and Environmental Risks
TCA	Tolerable Concentration in Air
TCL	Toelaatbare Concentratie in Lucht
TDI	Toelaatbare Dagelijkse Inname, Tolerable Daily Intake
TTC	Threshold of toxicological concern
TW	toetsingswaarde
UBA	UmweltBundesAmt
UR	unit risk
US-EPA	United States Environmental Protection Agency
VITO	Vlaamse Instelling voor Technologisch Onderzoek
VOC	Volatile Organic Compound

VMM	Vlaamse MilieuMaatschappij
WHO	World Health Organization

HOOFDSTUK 1. INLEIDING

Binnen het team Milieugezondheidszorg van de afdeling Preventie van het Agentschap Zorg en Gezondheid loopt het beleidsprogramma Risicoanalyse. In dit beleidsprogramma worden bestaande procedures, tools, methodieken opgezocht en waar nodig (verder) ontwikkeld om milieutoestanden of scenario's te kunnen inschatten naar hun volksgezondheidkundige betekenis en belang.

Naast tools voor de inschatting van de blootstelling, maakt men in risicoanalyse ook gebruik van gezondheidkundige toetsingswaarden.

In de internationale literatuur vindt men echter een waaier aan gezondheidkundige toetsingswaarden bij verschillende grote of kleine instanties (WHO, ATSDR, EPA, CalEPA, ECHA, ect). Soms bestaan geen toetsingswaarden voor de algemene bevolking maar enkel voor werknemers (arbeidsgeneeskundige context, bv NIOSH, ACGIH).

De keuze van de meest "geschikte" toetsingswaarde uit deze waaier vormt vaak een knelpunt bij risicoanalyse.

De doelstelling van deze studie is de ontwikkeling van een praktijkgericht protocol om de keuze van gezondheidkundige toetsingswaarden voor milieugezondheidkundige risicoanalyses te uniformiseren.

Hiervoor dient getimmerd te worden aan een stevig wetenschappelijke en beleidsmatige onderbouwing voor het protocol, en zal het protocol in praktijk getest worden voor een aantal cases.

Het doel is dat het protocol toepasbaar is in een brede waaier van milieugezondheidkundige situaties waar het beleidsprogramma risicoanalyse van het Agentschap Zorg en Gezondheid mee geconfronteerd wordt in de dagelijkse werking: drinkwater, binnenmilieu, waterrecreatie, advies voor milieuvergunningdossiers, ect.

Het voordeel van een dergelijke procedure is tweedelig: het zal enerzijds leiden tot een efficiënte en geharmoniseerde werking in het beleidsprogramma Risicoanalyse van het AZ&G, en zal anderzijds bijdragen tot meer uniformiteit en transparantie in de keuze van toetsingswaarden. Selectie van toetsingswaarden op basis van een protocol in plaats van via ad hoc overwegingen zal bijdragen tot de duidelijkere verantwoording van de keuzes in de communicatie naar externen.

Als eerste taak van deze studie wordt een overzicht gemaakt hoe in andere binnen- en buitenlandse agentschappen bevoegd voor risicoanalyse van milieuverontreiniging omgegaan wordt met selectie van gezondheidkundige toetsingswaarden (hoofdstuk 2). Hiervoor wordt een literatuuronderzoek uitgevoerd, en een bevraging bij relevante instanties. Voor- en nadelen van methodieken zullen in kaart gebracht worden, en als inspiratie dienen voor de ontwikkeling van een protocol.

Voor- en nadelen van bestaande procedures in overweging nemend, wordt in hoofdstuk 3 een procedure uitgewerkt om een gezondheidkundige toetsingswaarde te selecteren. Hierbij wordt een grondige argumentatie van de keuzes beschreven. De procedure bevat zowel keuze van

toetsingswaarden voor stoffen met drempelmechanisme (niet-carcinogene stoffen) als keuze voor 'toetsingswaarde' (= eenheidsrisico) voor carcinogene effecten (zonder drempel).

De procedure wordt voorgelegd aan een panel van buiten-en binnenlandse experts, en getest in een aantal gevalstudies. Op basis van aanbevelingen van deze experts en ervaring met de gevalstudies wordt de procedure tenslotte aangepast en verfijnd (zie hoofdstuk 3).

HOOFDSTUK 2. SCREENING EN INVENTARISATIE

2.1 DOELSTELLING

In deze taak werd een screening uitgevoerd van de literatuur en van beleidsdocumenten naar bestaande procedures voor het maken van de keuze voor een gezondheidkundige toetsingswaarde en/of de keuze voor een instantie die dergelijke toetsingswaarden opstelt. Voor elk van de geïdentificeerde procedures is de rationale achter de procedure nagegaan en gerapporteerd.

Doelstelling van de informatieverzameling is om een overzicht te krijgen hoe en waarom andere instanties bevoegd voor risicoanalyse van milieuproblematiek omgaan met de keuze van toetsingswaarden.

2.2 AANPAK

In eerste instantie zijn procedures voor keuze van toetsingswaarden opgesteld door internationale, nationale en regionale instanties op het vlak van risicobeoordeling bij milieu-gezondheid (inclusief voeding) gerelateerde problematiek gescreend. Onder meer de volgende instanties/brondocumenten werden geraadpleegd:

Internationaal:

- De wetenschappelijke comités van de Europese Commissie¹: EC Scientific Committee on Health and Environmental Risks (**SCHER**)², Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (**SCENIHR**), en Scientific Committee on Consumer Safety (**SCCS**): deze Europese Comités geven opinies m.b.t. gezondheidsrisico's ten gevolge van blootstelling aan contaminanten aanwezig in het milieu en in consumentenproducten. Deze Comités houden zich ook bezig met methodologische aspecten van risicobeoordeling om zodoende bij te dragen tot consistente en goed onderbouwde adviezen.
- **US EPA Superfund**³ heeft in 2003 een hiërarchisch kader opgesteld voor de selectie van gezondheidkundige toetsingswaarden
- European Food Safety Agency (**EFSA**) geeft adviezen in verband met gezondheidkundige toetsingswaarden voor chemische stoffen in voeding.

Nationaal (buiten België):

- **RIVM** (Nederlands Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu) RIVM heeft een

¹ http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/

² http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/index_en.htm

³ <http://hhpprtv.ornl.gov/>

handboek⁴ uitgewerkt voor de gezondheidseffectscreening voor de inrichting van een gezond leefmilieu, waaronder ook de keuze voor gezondheidkundige toetsingswaarden aan bod komt. RIVM heeft ook voor verschillende stoffen gezondheidkundige toetsingswaarden gepubliceerd.

-
- **ANSES**⁵ (French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety). De groep 'Environmental Health' van ANSES houdt zich bezig met risico's via verschillende (milieu)bronnen en types (chemische stoffen in milieu, binnenmilieu, voeding, consumentenproducten, recreatiewater, ...) -, en geeft hierbij op basis van wetenschappelijke onderbouwingen advies aan de gemeenschap en lokale autoriteiten.
- **UBA** (Umwelt BundesAmt) – Federaal Milieu Agentschap in Duitsland. Een van de kerntaken van UBA is het beschermen van burgers tegen risico's ten gevolge van milieuverontreiniging

Nationaal/regionaal:

- **BIM** (overheidsdienst voor milieu en energie van het Brussels Hoofdstedelijk Gewest) heeft als opdracht het toezicht en beheer van lucht, water, bodem, lawaai en natuur, waar steeds gezondheidsaspecten aan te pas komen. BIM is ook verantwoordelijk voor het afleveren van milieuvergunningen.
- **Environnement Santé Wallonie:** bevoegde instantie voor milieu-gezondheidsbeleid in Wallonië
- **VMM** (vlaamse milieumaatschappij)
- **OVAM** (Openbare Vlaamse Afvalstoffenmaatschappij)

In eerste instantie werd gezocht naar publiek beschikbare documenten waarin de procedures beschreven worden. In sommige gevallen werden er geen publiek beschikbare documenten gevonden, en werden de instanties rechtstreeks gecontacteerd en bevraagd naar hun procedures (en rationale) voor de keuze van gezondheidkundige toetsingswaarden. Mogelijks zijn dit interne werkingsdocumenten, of ongeschreven regels. Bijkomend werd ook in een paar gevallen nagegaan hoe de methode toegepast werd in concrete dossiers, indien er een selectiemethode beschreven werd. In geval er geen methodologisch document bestaat, werden concrete dossiers geraadpleegd om na te gaan of er al dan niet (eventueel impliciet) een bepaalde methode gehanteerd wordt om toetsingswaarden te selecteren.

⁴ <http://www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/brochures/2010/07/01/handboek-gezondheidseffectscreening-stad-milieu-voor-de-inrichting-van-een-gezonde-leefomgeving.html>

⁵ <https://www.anses.fr/fr/thematique/sant%C3%A9-environnement>

2.3 RESULTAAT

In onderstaande paragrafen worden eerst de procedures per agentschap/instantie besproken. Op het einde worden verschillen, voor-en nadelen van de verschillende benaderingen besproken.

2.3.1 INTERNATIONALE INSTANTIES

2.3.1.1 EC Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER), en Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) en Scientific Committee on Consumer Products (SCCP)

De SCHER, SCENIHR en SCCP zijn onafhankelijke wetenschappelijke comités die de Europese Commissie wetenschappelijk advies verlenen bij het voorbereiden van beleidsinstrumenten en voorstellen betreffende consumentenveiligheid, publieke gezondheid en milieu. Voeding valt buiten de bevoegdheid van de SCHER, SCENIHR en SCCP. Deze comités bestaan uit een panel van externe experts.

Op vraag van de Commissie werken deze Comités wetenschappelijke opinies uit in verband met specifieke thema's. Naast het formuleren van 'eigen' onderzoek en opinies, heeft de SCHER ook talrijke opinies geformuleerd op de Europese Risk Assessment Rapporten (EU-RAR) opgesteld in het kader van de Europese wetgeving m.b.t. bestaande stoffen (Regulation 793/93), op risicoanalyse rapporten i.v.m. consumentenproducten opgesteld door derde partijen (bvb. rapporten opgesteld door Deense EPA i.v.m. ftalaten, rapporten van RPA, INIA,),

Er werd geen methodologisch document gevonden waarin de procedure beschreven staat hoe de SCHER, SCENIHR en SCCP in het algemeen gezondheidskundige criteria kiezen voor het opstellen van hun opinies.

Bij gebrek aan methodologisch document werden een aantal recente opinies van de SCHER, SCENIHR en SCCP gescreend na te gaan of er enige vorm van selectiekader voor toetsingswaarden kan gevonden worden. Met name de 3 volgende recente opinies werden gescreend: 1) opinie i.v.m. CrVI speelgoed (SCHER, 2015); 2) opinie i.v.m. DEHP in medische producten voor premature baby's (SCENIHR, 2015); en 3) opinie i.v.m. fluoride in drinkwater (SCHER, 2011). Er werd vastgesteld dat steeds een uitgebreide beschrijving van gezondheidseffecten, en dosis-respons relaties gevonden in de literatuur beschreven wordt in de opinies, alsook een olijsting van bvb. TDI waarden afgeleid in (vorige) EU-RAR rapporten en opinies opgesteld door EFSA (bvb. in recente opinie), alsook toetsingswaarden opgelijst door andere instanties (bvb. vermelding en achtergrond van toetsingswaarden door OEHHA, WHO/IPCS, ATSDR). De SCENIHR en SCHER overwegen zeer grondig de verzamelde informatie case by case in het vormen van hun advies, maar nemen geen a priori standpunt welke toetsingswaarden te hanteren. In sommige gevallen wordt – op basis van een grondige evaluatie – een bestaande toetsingswaarde van een ander agentschap overgenomen; maar evengoed leidt de SCHER/SCCP/SCENIHR zelf toetsingswaarden af, indien er bijvoorbeeld nieuwe studies zijn die een sterke basis vormen voor een toetsingswaarde.

De SCHER, SCCP en SCENIHR hebben in 2009 een rapport gepubliceerd betreffende risicoanalyse methodes en benaderingen voor genotoxische en carcinogene stoffen (SCHER, SCCP en SCENIHR, 2009).

In dit rapport wordt een overzicht gegeven van welke methodes beschikbaar zijn om op basis van epidemiologische studies, dierproeven en eventueel in vitro/ in silico testing het gezondheidsrisico bij blootstelling aan genotoxische en carcinogene stoffen te becijferen. Methodes, en hun voor- en nadelen die aan bod komen zijn:

- Kwantitatieve risico-karakterisatie door lineaire extrapolatie vanuit een dosis descriptor (bvb. BMDL10 of T25)
- Margin of Exposure (MOE) (= ratio van een bepaalde carcinogene respons tot de blootstelling; deze methode wordt door EFSA gebruikt)
- ALARA (as low as reasonable achievable)
- Threshold of toxicological concern (TTC)
- Structure-activity relationships (SARs)
- Epidemiologische data voor kwantitatieve risico-karakterisatie
- No-observed-adverse-effect-level (NOAEL)

Volgens de SC is er geen internationale consensus welke van deze de beste benadering is voor risico-evaluatie van genotoxische en carcinogene stoffen. Volgens de SC genieten – indien beschikbaar – goede epidemiologische data de voorkeur voor gebruik in risico analyse.

De SC raadt aan om geval per geval te bekijken wat de beste methode is om gezondheidskundige toetsingswaarden voor genotoxische en carcinogene stoffen te becijferen – met de voorkeur van gebruik maken van goede epidemiologische data.

2.3.1.2 European Food Safety Agency (EFSA)

De EFSA is het adviesorgaan van de Europese Commissie wat betreft risicoanalyse van voeding en diervoeding. EFSA geeft onder andere adviezen over wat veilige innames via voeding zijn van chemische stoffen.

Net zoals de SCHER, SCCP en SCENIHR is EFSA een onafhankelijk Comité, en worden adviezen opgesteld door externe experts.

EFSA heeft een leidraad (“comprehensive body of good risk assessment practices”) opgesteld om het Scientific Panel en Committee experts te begeleiden, en te verzekeren dat de opinies opgesteld zijn volgens de hoogste wetenschappelijke standaarden (EFSA, 2009). EFSA heeft ook een kwaliteitsplan opgesteld om continu de kwaliteit en de sterkte van het wetenschappelijk werk te bewaken.

Deze leidraad bevat voornamelijk algemene principes die dienen toegepast te worden bij het opstellen van opinies, met name: transparantie, gebruik van geharmoniseerde terminologie, gebruik maken van aanvaarde ‘best practices’ standaarden, criteria voor inclusie en exclusie van data, omgaan met variabiliteit en onzekerheid,...

In deze leidraad komt het afleiden van TDI's aan bod; ook uit de praktijk blijkt dat EFSA steeds ‘eigen’ waarden afleidt, en zelden toetsingswaarden afgeleid door andere instantie ‘aanneemt’; De procedure van EFSA bestaat er immers in om eigen toetsingswaarden af te leiden, er wordt bijgevolg door EFSA geen schema of kader toegepast om toetsingswaarden afgeleid door andere instanties te selecteren.

Op het einde van deze EFSA leidraad komt ook aan bod hoe rekening dient gehouden te worden met opinies (waaronder toetsingswaarden) opgesteld door andere (inter)nationale organen en comités zoals JECFA, ECHA, ect).

Er wordt aangeraden deze opinies te bekijken, en de relevantie voor EFSA na te gaan, op voorwaarde dat er een uitgebreide beschrijving van alle data, processen en methodes beschikbaar is.

EFSA haalt ook aan dat de **vraagstelling onderliggend aan opinies** opgesteld door andere partijen cruciaal is om al dan niet de data (zoals toetsingswaarden) te gebruiken. Verschillende vraagstellingen kunnen betrekking hebben op verschillende populatiegroepen (bvb. algemene bevolking, beroepsblootstelling, gevoelige groepen.)

Op basis van deze criteria (duidelijke vraagstelling, beschrijving van data, processen en methodes) kan EFSA overwegen om opinies opgesteld door andere partijen al dan niet te gebruiken. Er wordt echter niet omschreven wat verstaan wordt onder “gebruiken”: is dit het gebruik van de toetsingswaarden op zich, of het gebruik van onderliggende data, en hierop toepassing van EFSA procedure voor afleiden van toetsingswaarden.

Het raadplegen van enkele recente opinies van EFSA bevestigt deze werkwijze van EFSA: bijvoorbeeld in de recente opinie van EFSA i.v.m. nikkel in voeding (EFSA, 2015) gebruikt EFSA onder andere dezelfde studies (SLI, 2000; Jensen, 2006) die aan de grond liggen van bvb. EU RAR waarde voor Ni, en WHO drinkwater norm; echter EFSA past er een andere procedure en andere onzekerheidsfactoren toe om tot een TDI te komen (die bijgevolg ook afwijkt van toetsingswaarden opgesteld door andere agentschappen).

EFSA gebruikt de MOE benadering voor het berekenen van de gezondheidkundige toetsingswaarde. Verder is er in het rapport geen vermelding van bepaalde voorkeuren van methodes door bepaalde instanties (bvb. methode die US EPA volgt voor bepalen toetsingswaarde carcinogene stoffen). Bijgevolg wordt er in het SC rapport evenmin een voorkeur uitgesproken voor gezondheidkundige toetsingswaarden voor carcinogene stoffen van bepaalde bronnen (bvb. WHO, US EPA)

2.3.1.3 US EPA Superfund⁶

De US EPA Office of Superfund Remediation and Technological Innovation OSRTI Superfund⁷ heeft in 2003 een hiërarchisch kader opgesteld voor de selectie van gezondheidkundige toetsingswaarden. Het OSRTI beheert het Superfund programma, dat opgezet is om burgers te beschermen tegen gevaren van verlaten of ongecontroleerde sites van gevaarlijk afval.

OSI hanteert een getrapte benadering bestaande uit drie trappen:

1. Voorkeur aan referentiewaarden uit IRIS (Integrated Risk Information System (IRIS) van de US-EPA;
2. Als tweede keuze: Provisional Peer –Reviewed Toxicity Values (PPRTVs) van de US EPA
3. Als derde keuze: andere (peer reviewed) waarden, zoals:

⁶ <http://hhpprtv.ornl.gov/>

- a. ATSDR referentiewaarden: Minimal Risk Level (MRL)
- b. Waarden van het California Environmental Protection Agency (calEPA)
- c. De Health Effects Assessment Summary Tables (HEAST) van de US EPA

Er wordt op de website van OSI vermeld dat in de toekomst andere bijkomende bronnen in aanmerking komen om te gebruiken in deze lijst van 'derde keuze'.

De voorkeur van (US EPA) IRIS waarden boven PPRTV waarden wordt als volgt geargumenteed: zowel de IRIS en de PPRTV waarden zijn opgesteld door EPA, en zijn onderworpen aan interne review door EPA onderzoekers, en aan externe review door onafhankelijke wetenschappelijke experten. Het grootste verschil tussen IRIS en PPRTV ligt in de reikwijdte binnen de EPA: de IRIS EPA waarden zijn het resultaat van een consensus doorheen verschillende domeinen en programma's van de EPA; terwijl de PPRTV waarden specifiek ontwikkeld zijn voor het Superfund programma, en er geen consensus is i.v.m. gebruik van deze waarden buiten het Superfund programma.

Er wordt tevens op de website van OSTRI vermeld dat met voorzichtigheid dient omgesprongen te worden met PPRTV waarden: het gebruik van de waarden op zich (bvb. een PPRTV waarde) geeft weinig informatie over de nadelige effecten, en over de kwaliteit van de data. Er wordt aangeraden om steeds het ondersteunend document (waarin de afleiding van de PPRTV waarden staat) te raadplegen om zo sterktes en beperkingen van een PPRTV waarde van een bepaalde stof te begrijpen.

2.3.1.4 EU-LCI

LCI (= Lowest Concentration of Interest) zijn gezondheidkundige toetsingswaarden die gehanteerd worden om emissies van vluchtige organische stoffen uit bouwmaterialen te evalueren. Deze EU-LCI waarden kunnen toegepast worden in het kader van CE markering van bouwmaterialen in de context van de European Construction Product Regulation (305/2011/EU). In België worden deze EU-LCI waarden gebruikt in het Koninklijk Besluit tot vaststelling van de drempelniveaus voor de emissies naar het binnenmilieu uit bouwmaterialen (KB 8 mei 2014; gepubliceerd in Staatsblad 18.08.2014)

De 'EU-LCI' waarden zijn Europees geharmoniseerde gezondheidkundige toetsingswaarden (ECA 29; JRC, 2013). Voorheen bestonden Duitse en Franse LCI waarden (respectievelijk AgBB LCI waarden en ANSES LCI waarden). Andere EU landen hadden geen LCI waarden afgeleid.

Bij het opstellen van de EU-LCI waarden werd door de EU-LCI expertenwerkgroep (geïnitieerd door het Joint Research Centrum van de Europese Commissie) het volgende protocol gehanteerd:

1. EU-LCI waarden worden **de novo afgeleid** voor alle 170 stoffen op de EU-LCI lijst, en dit volgens een protocol m.b.t. keuze van sleutelstudie en gebruik van onzekerheids- en extrapolatiefactoren
2. Er wordt een de novo afleiding gedaan voor alle 170 stoffen, **ook voor stoffen waarvoor andere agentschappen reeds gezondheidkundige toetsingswaarden waarden hebben afgeleid**. De reden hiervoor is dat enkel een de novo afleiding kan garanderen dat er systematisch dezelfde procedure wordt toegepast m.b.t. keuze sleutelstudie en gebruik extrapolatie en onzekerheidsfactoren.
3. de novo afleiding neemt veel tijd in beslag neemt, en daarom worden voor een aantal stoffen (zolang de novo afleiding niet afgerond is) **voorlopige waarden** afgeleid op basis van het volgende principe: " voor stoffen waarvan de Franse en Duitse LCI

waarden gelijk zijn of met maximum 20 % van elkaar afwijken, de laagste van deze 2 waarden gehanteerd als interim EU-LCI waarden.”

EU-LCI waarden hebben als doel om gebruikers van bouwmaterialen te beschermen tegen nadelige effecten ten gevolge van **chronische** blootstelling aan emissies uit bouwmaterialen.

De procedure voor afleiden of keuze voor EU-LCI waarde bevat **geen specifieke aanpak voor carcinogene stoffen**.

2.3.1.5 Andere internationale bronnen

Andere internationale bronnen zoals WHO (Indoor Air Quality Guidelines, Guidelines for Drinking Water Quality), ATSDR, US EPA, Health Canada, ect.) zijn instanties die gezondheidkundige toetsingswaarden afleiden en **uitvaardigen**, en niet zozeer toetsingswaarden opgesteld door andere instanties overnemen. Bijgevolg vinden we geen selectiekaders voor gebruik van toetsingswaarden terug bij deze instanties.

Bij het opstellen van toetsingswaarden wordt bestaande informatie (waaronder toetsingswaarden opgesteld door andere instantie) nauwkeurig bestudeerd, en in beschouwing genomen voor de ‘eigen’ afleiding. Zo neemt bvb. WHO voor het afleiden van richtlijnen voor drinkwater kwaliteit de informatie opgesteld door het International Programme on Chemical Safety (IPCS) en andere bronnen in rekening; wanneer internationale reviews niet ter beschikking zijn, worden andere bronnen zoals peer-reviewed papers en nationale reviews die van hoge kwaliteit zijn, in rekening gebracht. Telkens wordt de informatie kritisch geëvalueerd vooraleer te gebruiken voor de afleiding van toetsingswaarden.

Deze instanties en hun toetsingswaarden komen verder aan bod in een ander hoofdstuk van dit rapport (*referentie aan te vullen: wschl is hoofdstuk 3 meest geschikt als plaats voor deze beschrijving*).

2.3.2 NATIONALE INSTANTIES (BUITEN BELGIË)

Hoewel bovenstaande instanties een grote rol spelen in het internationaal of Europees beleid m.b.t. humane milieurisico's, is de concrete toepassing en controle van milieurisico's in de meeste gevallen een nationale of regionale bevoegdheid.

In onderstaande paragrafen wordt besproken hoe dergelijke nationale en regionale instanties de selectie maken van toetsingswaarden.

In de screening van nationale instanties werd voornamelijk gekeken naar informatie uit onze buurlanden (Nederland, Frankrijk, Duitsland en Engeland. Het was binnen dit project onmogelijk om een volledig overzicht van alle Europese landen te maken. De toegankelijkheid tot documenten (o.a. taalbarrières – vermits meestal opgesteld in landstalen) van nationale of regionale instanties is immers veel beperkter dan van de internationale instanties.

2.3.2.1 Nederland: GGD : Gezondheidseffectscreening Gezondheid en milieu in ruimtelijke planvorming

In Nederland wordt bij ruimtelijke planvorming Gezondheidseffectscreening (GES) toegepast, wat een instrument is waarmee vooraf inzicht verkregen wordt in de verschillende factoren die van invloed kunnen zijn op de gezondheid van de (toekomstige) bewoners. Deze aanpak staat

beschreven in het rapport “Gezondheidseffectscreening Gezondheid en milieu in ruimtelijke planvorming” van de Geneeskundige en Gezondheidsdienst (GGD) van Nederland. (GDD, 2012)).

Voor het toekennen van GES-scores hierbij wordt beroep gedaan op ‘Maximaal Toelaatbaar Risico (MTR) waarden per milieufactor (bvb. voor luchtverontreiniging). In dit rapport wordt vermeld dat “voor eenzelfde type norm meerdere getalswaarden circuleren voor eenzelfde stof”. Voor het samenstellen van een normenlijst ten behoeve van GES (MTR waarden) is volgens GDD (2012) gekozen voor de meest recente, wetenschappelijk onderbouwde gezondheidkundige norm. Deze normen gehanteerd in GGD (2012) zijn vooral afkomstig uit de publicatie van Fast, Mooij & Mennen (2008) en geverifieerd aan de hand van twee RIVM rapportages uit 2010 en 2011:

- ‘Luchtnormen geordend (RIVM, 2010)
 - Luchtnormen geordend" is een overzicht gegeven van alle luchtnormen en zijn de beschermingsdoelen van de afzonderlijke normen beschreven, zoals de mens of het ecosysteem, evenals hun onderbouwing , bijvoorbeeld wetenschappelijk of beleidsmatig (de Jong & Janssen, 2010).
- In een vervolgrapportage uit 2011 zijn de luchtnormen beschreven van 31 prioritaire stoffen (de Jong & Janssen, 2011) die inmiddels door het ministerie van leefmilieu zijn vastgesteld en zijn gepubliceerd op de RIVM website "risico's van stoffen" (www.rivm.nl/rvs).

Samenvattend kan besloten worden dat GGD Nederland voor de keuze van gezondheidkundige toetsingswaarden zich baseert op **bestaande toetsingswaarden**, en hierbij – indien er meerdere opties voorhanden zijn – “kiest voor de meest recente, wetenschappelijk onderbouwde gezondheidkundige norm”.

Een expliciete procedure die beschrijft wat beschouwd wordt als “meest recente, wetenschappelijk onderbouwde gezondheidkundige norm” en welke bronnen hiervoor in aanmerking komen (bvb. WHO, ATSDR, alleenstaande wetenschappelijke publicaties, ect) wordt evenwel niet vermeld in het rapport.

Concreet worden de MTR waarden overgenomen uit hogergenoemde rapporten van RIVM. We kunnen dus afleiden dat GDD Nederland beschouwt dat in de RIVM rapporten de “meest recente, wetenschappelijk onderbouwde gezondheidkundige normen” zijn opgenomen.

De werkwijze die door RIVM gehanteerd wordt om te komen tot de keuze van ‘meest recente, wetenschappelijk onderbouwde gezondheidkundige normen, is in onderstaande aparte paragraaf (zie hieronder) beschreven.

2.3.2.2 Nederland: RIVM – Road-map Normstelling en Omgevingswet

Het RIVM ondersteunt het ministerie van Infrastructuur en Milieu (I&M) bij het proces tot een goede invoering van de Omgevingswet.

In 2014 is het Programma Omgevingswet gestart om de expertise van het RIVM in te zetten voor het beantwoorden van vragen die overheden hebben, het stroomlijnen van de gegevensstromen in de zogeheten Laan van de Leefomgeving en om **te adviseren** over nieuwe normen en **toetsingsinstrumenten**.

Het RIVM adviseert over het doelmatig gebruik van normen binnen de Omgevingswet, gelet op de volksgezondheid. Het RIVM heeft hiervoor een denkkader ontwikkeld om tot een goede analyse te komen en zo beleidsmakers te helpen goede normstellingen te ontwikkelen.

Daarnaast adviseert het RIVM het ministerie van I&M over **doelmatig gebruik van toetsingsinstrumenten, bijvoorbeeld in het kader van vergunningverlening**.

In het rapport 'Gezondheid en veiligheid in de Omgevingswet: doelen, normen en afwegingen bij de kwaliteit van de leefomgeving (Roels et al, 2014) wordt een overzicht geschetst van wettelijke normen en toetsingswaarden die in Nederlandse omgevingswet gebruikt worden.

Roels et al. (2014) besluit dat er een grote diversiteit is in de normen voor de omgevingskwaliteit m.b.t. gezondheid. Er zijn ondermeer normen voor oppervlaktewater, zwemwater, drinkwater, lucht, bodem en grondwater, geluid, geur. Binnen elk van deze toepassingsgebieden zijn er verschillende types normen, nl. (wettelijke) grenswaarden, richtwaarden, langetermijndoelstellingen, alarmdrempels, ect. Sommige van deze 'normen' (= gemeenschappelijke noemer van verschillende normtypes) hebben een EU verankering, terwijl andere dan weer nationale of lokaal zijn.

Het type 'norm' uit het rapport van Roels et al. (2014) dat het meest aansluit bij 'gezondheidkundige toetsingswaarden' waar deze studie betrekking op heeft is de MTR waarde:

*"maximaal toelaatbare risicowaarden (**MTR waarden**) voor agentia en stoffen met en zonder drempelwaarde die zijn afgeleid op basis van epidemiologisch of toxicologisch onderzoek volgens vastgestelde (internationale) protocollen door erkende instellingen of expertcommissies, noemen we **gezondheidkundige advieswaarden**. Beneden die waarden wordt verwacht dat zich geen nadelige effecten of onaanvaardbare risico's voordoen. Voor stoffen zonder drempelwaarde (genotoxisch carcinogenen) is de MTR waarde gelijk aan de concentratie waarbij de kans op sterfte voor de mens kleiner is dan 10^{-6} per jaar"* (Roels et al., 2014)

Deze MTR waarden worden onder andere gehanteerd in het verlenen van milieuvergunningen.

Het afleiden van, of de keuze van bestaande toetsingswaarden als basis voor MTR waarden, komt niet aan bod in het rapport van Roels et al. (2014).

Een eerder rapport van RIVM (Van Vlaardingen et al. 2007) bevat een handleiding voor het afleiden van milieukwaliteitsnormen in Nederland. Onder meer het afleiden van MTR waarden, op basis van bestaande gezondheidkundige referentiewaarden komt hierbij aan bod:

Van Vlaardingen et al. (2007) stelt dat ADI (acceptable daily intake) en TDI (Tolerable Daily Intake) waarden kunnen gebruikt worden als basis, en vermeldt het ook bij de term vergelijkbare term 'MRL' (minimum risk level). Tevens wordt er een oplistijng gemaakt van mogelijke bronnen met **gezondheidkundige advieswaarden** die als benadering kunnen dienen voor ADI, TDI en MRL, en die dus als basis kunnen dienen voor de bepaling van de MTR waarde (Tabel 1). Er wordt ook vermeld dat enkel 'betrouwbare bronnen' mogen gebruikt worden (zonder wel te specificeren wat als betrouwbaar kan beschouwd worden).

Tabel 1: bronnen gebruikt als basis voor MTR waarden (bron: Van Vlaardingen et al., 2007)

Table 13: Sources for the retrieval of human toxicological threshold limits.

Source name and publisher	Available at
HSDB (NLM / NIH)	http://toxnet.nlm.nih.gov/
ATSDR Toxicological Profiles (ATSDR)	http://www.atsdr.cdc.gov/mrls.html (MRLs)
CEPA Priority Substances Assessments (Environment- & Health-Canada)	http://www.atsdr.cdc.gov/mrllist_12_05.pdf
CICAD (IPCS)	http://www.cen-rce.org/eng/projects/cepa/
EHC (WHO/IPCS)	http://www.inchem.org/pages/cicads.html
ESIS (ECB)	http://www.inchem.org/pages/ehc.html
HSG (WHO)	http://ecb.jrc.it/esis/
IARC Monographs (WHO)	http://www.inchem.org/pages/hsg.html
	http://monographs.iarc.fr

Source name and publisher	Available at
ICSC (IPCS-EU)	http://www.inchem.org/pages/iarc.html
for pesticides, use:	http://www.inchem.org/pages/icsc.html
IRIS (US-EPA)	http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpeval/jmpr2002.htm
JECFA Monographs (WHO/FAO)	http://www.epa.gov/iriswebp/iris
JMPR Monographs (WHO/FAO)	http://www.inchem.org/pages/jecfa.html
WHO/FAO (pesticides)	http://www.inchem.org/pages/jmpr.html
MPC _{human} values for the derivation of SRC _{human}	http://www.fao.org/docrep/W3727E/w3727e00.HTM
NTP (NIH-NIEHS)	http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf
OEHHA Toxicity Criteria Database (Cal-EPA)	http://ntp-server.niehs.nih.gov/
SIDS (OECD-UNEP)	http://www.oehha.org/risk/chemicalDB/index.asp
TERA (TERA)	http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/sidspub.html
DWQG (WHO)	http://www.tera.org/ITER
Umwelt-Online	http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/guidelines/en/
	http://www.umwelt-online.de/recht/gefstoff/g_stoffe/adi.htm

Wat betreft voorkeur indien meerdere bronnen kunnen fungeren als basis voor MTR waarde, adviseert Van Vlaardingen et al (2007) om in het algemeen gebruik te maken van de **meeste recente bronnen én een humaan toxicoloog te raadplegen** bij het maken van de finale keuze van gezondheidkundige advieswaarden.

Bijkomend wordt er vermeld dat “**indien er een duidelijke waarde wordt vermeld in een Europees Risk Assessment Report (EU RAR) of er een waarde in Nederland is afgeleid binnen het (Inter)nationale Normen Stoffen (INS) kader**, dan heeft deze waarde de **voorkeur**, op voorwaarde dat deze bronnen niet verouderd zijn. Er zijn evenwel geen concrete criteria beschreven wat als ‘verouderd’ wordt beschouwd.

Argumentatie voor de voorkeur van informatie uit de EU-RARs is dat deze waarden ook goedgekeurd zijn door de EC Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER). De SCHER fungeert immers als een review instrument voor de EU-RARs.

MTR waarden worden doorgaans afgeleid door RIVM, en besproken in een commissie die deze MTR gezondheidkundige advieswaarden ratificeert voor gebruik in beleidscontext.

De onderbouwing van MTR waarden per stof is gerapporteerd door RIVM in stof-specifieke documenten.

Twee van deze documenten (nl. voor styreen en xyleen) werden gescreend om na te gaan hoe bovengenoemde leidraad in praktijk werd toegepast:

Bij het afleiden van de MTR waarden voor styreen (Van Herwijnen R en Vos JH. 2009) werd enkel de informatie uit het EU RAR van styreen (EC, 2002) gebruikt ; andere bronnen (hoewel bestaand voor styreen, bvb. US EPA, WHO, ATSDR, ...) niet vermeld en dus ook niet gebruikt werden voor het afleiden van MTR waarde door Van Herwijnen et al. (2009). Dit stemt dus overeen met de voorkeur van bronnen die in de handleiding van Vlaardingen ((2007) wordt beschreven.

Vermits de wetgeving die de motor was voor het opstellen van de EU RAR's vervangen is door REACH, zijn sinds 2008 geen nieuwe EU RAR's meer opgesteld, en kan het criterium 'recent' op termijn een probleem geven om de EU RAR als een recente bron te beschouwen, en dus als voorkeursbasis te gebruiken voor afleiden van MTR waarden.

Daarom werd nagegaan hoe omgegaan werd met het gebruik/voorkeur van andere bronnen in recentere dossiers (bvb. MTR voor xyleen; Van Leeuwen en Smit, 2014).

Voor afleiden human toxicologisch gebaseerde normen voor xyleen (bvb voor MTR lucht) wordt gebruik gemaakt van TDI (oraal) en TCI afkomstig uit het RIVM rapport van Baars et al (2001). Andere mogelijke bronnen van gezondheidkundige toetsingswaarden voor xyleen zijn niet vermeld en dus niet in rekening gebracht bij het afleiden van normen voor xyleen (RIVM, 2014). Nochtans zijn er verschillende recentere gezondheidkundige toetsingswaarden voor xyleen beschikbaar, zoals de chronische MRL waarde ($220 \mu\text{g}/\text{m}^3$) opgesteld door ATSDR in 2007, en chronische RfC waarde ($100 \mu\text{g}/\text{m}^3$) opgesteld door US EPA IRIS. Er bestaat geen EU RAR betreffende xyleen. Hieruit kunnen we besluiten dat de methodiek (recentheid) niet steeds consequent toegepast werd in de MTR afleidingen. We vinden geen vermelding van reden voor afwijking terug in het rapport 'milieukwaliteitsnormen voor xyleen (RIVM, 2014).

Op de website van het RIVM kan per stof opgezocht worden welke normen (zoals MTR) er voorhanden zijn, alsook de 'status' (wettelijk of beleidsmatig) en de onderbouwing van deze norm wordt vermeld. Tevens bevat de website een hyperlink naar de wetenschappelijke onderbouwing van de norm (bvb. RIVM rapport). (bvb voor styreen: <https://rvs.rivm.nl/zoeksysteem/stof/detail/1186>)

Smit et al. (2009) publiceerden een methode in verband met normafleiding voor genotoxisch carcinogene stoffen bij RIVM. Hierbij komen voornamelijk aan bod welke risiconiveaus voor aanvaardbare kankerrisico's (bvb. $1/10^{-5}$ of $1/10^{-6}$) gehanteerd worden binnen verschillende wetgevende en beleidskaders (zoals REACH, EFSA, Europese kaderrichtlijn water, en Nederlands beleid m.b.t. Internationale Normstelling Stoffen (INS)). Hierin wordt een aanbeveling gedaan hoe MTR waarden af te leiden vertrekkende vanuit een risicomaat voor carcinogene stoffen (bvb. unit risk) en het vooropgestelde aanvaardbare kankerrisico'.

In het rapport van Smit et al.(2009) komt echter niet aan bod welke gezondheidkundige referentiewaarde voor carcinogene stoffen (doorgaans een unit risk or slope factor) te kiezen in het geval er door verschillende instanties verschillende waarden afgeleid zijn. Noch wordt in het rapport van Smit et al. (2009) aangehaald welke criteria te gebruiken om uit te maken of een stof al dan niet volgens een drempel-mechanisme werkt en aldus een niet-drempelwaarde aanpak vereist.

Samengevat, het RIVM baseert zich bij de keuze van gezondheidkundige referentiewaarden als basis voor MTR waarden in het kader van de Road-map Normstelling en Omgevingswet op bestaande gezondheidkundige referentiewaarden, afgeleid door instanties, en/of afleidingen gemaakt door het RIVM. Het rapport van Baars et al. (2001) is hierbij een veel gebruikte referentie voor de basis van MTR waarden..

Het RIVM heeft een methodologisch document gepubliceerd waarin de keuze van bestaande gezondheidkundige referentiewaarden uitgewerkt is (Van Vlaardingen et al.; 2007). Uit dit document blijkt dat recente referentiewaarden de voorkeur genieten, en er voorkeur wordt gegeven aan referentiewaarden afkomstig uit EU-RAR dossiers. Echter, als we in de praktijk naar 2 dossiers met afleidingen van MTR waarde gaan kijken, merken we dat beide criteria niet steeds systematisch toegepast worden.

2.3.2.3 Frankrijk: ANSES

Achtergrond

Het Frans Agentschap ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) heeft in 2012 een rapport gepubliceerd met als onderwerp "praktische leidraad voor de analyse en de keuze van gezondheidkundige referentiewaarden" (ANSES; 2012).

Het doel van deze ANSES leidraad is om op een coherente en reproduceerbare manier gezondheidkundige referentiewaarde(n) te kiezen in geval er door verschillende instanties verschillende gezondheidkundige referentiewaarden zijn opgesteld. Een bijkomend voordeel van dergelijke leidraad is volgens ANSES dat er op die manier transparantie gecreëerd wordt met betrekking tot wetenschappelijke elementen en sleutelbeslissingen bij de keuze van een referentiewaarden. De leidraad focust zich op de selectie van **bestaande** referentiewaarden opgesteld door andere instanties (zoals WHO, US-EPA). Het afleiden van nieuwe toetsingswaarden valt buiten de scope van deze ANSES leidraad. Procedures voor het afleiden van nieuwe toetsingswaarden zijn beschreven in andere ANSES rapporten (Afsset⁸, 2007a; Afsset 2010a; Afsset 2010b).

De leidraad wordt gebruikt doorheen verschillende diensten van ANSES. Zowel 'algemene' route-specifieke gezondheidkundige referentiewaarden komen aan bod (bvb. chronische referentiewaarde voor orale blootstelling), als medium-specifieke referentiewaarden komen aan bod (bvb. referentiewaarden voor drinkwater).

ANSES gebruikt de geselecteerde referentiewaarden als beleidsinstrument bij risico-evaluatie, en ook naar vertaling naar wettelijke instrumenten zoals Franse richtlijnen voor binnenmilieu.

ANSES beperkt zich tot uitsluitend gezondheidkundige referentiewaarden; referentiewaarden waar bijkomende beleidsbeslissingen werden gebruikt voor afleiden van referentiewaarden komen niet aan bod. In de leidraad van ANSES worden bij het gebruik en de keuze van gezondheidkundige referentiewaarden de volgende aspecten in overweging genomen:

- De duur van blootstelling (acuut, subchronisch, chronisch)
- Frequentie en 'window' van blootstelling (frequentie: eenmalig, herhaaldelijk of continu; 'window': leeftijd bij blootstelling)

⁸ Afsset is de oude benaming (tot 2009) van het Franse agentschap ANSES

- Blootstellingroute (oraal, inhalatie, dermaal)
- Aard van de blootgestelde populatie (algemene bevolking, gevoelige groepen)
- De aard van het gevaar/effect (toxisch voor reproductie, neurotoxisch,...)
- Mechanisme van werking: drempel mechanische of zonder drempel (voor carcinogene genotoxische stoffen)

In de leidraad wordt ook een overzicht gegeven van de organisaties die gezondheidkundige referentiewaarden hebben afgeleid, en die in beschouwing worden genomen bij de keuze door ANSES, en dit zowel voor drempel effecten (Tabel 2) als niet-drempel effecten (Tabel 3). Beide lijsten zijn niet limitatief, maar vormen een eerste basis.

Het ANSES rapport verwijst ook naar toxicologische databanken waar een overzicht wordt gegeven van gezondheidkundige referentiewaarden opgesteld door verschillende organisaties: zo is er de Franse database Furetox⁹ en de Amerikaanse database ITER¹⁰ (International Toxicity Estimates of Risk). Op beide websites is het mogelijk om via zoektermen (stof benaming, CAS, nr) op te zoeken welke gezondheidkundige referentiewaarden er bestaan.

Tabel 2: ANSES overzicht van bronnen (en benaming van) referentiewaarden voor stoffen met werkingsmechanisme met drempel (uit ANSES, 2012)

organisatie	Uitdrukken van gezondheidkundige toetsingswaarde	route
ANSES ¹¹	VTR: valuer toxicologique de Référence à seuil de dose	Oraal en inhalatie
	DJA: Dose Journalière Admissible (dagelijks toelaatbare dosis)	Oraal
	DJT: Dose Journalière Tolérable (dagelijks tolereerbare dosis)	Oraal
	DHT: Dose Hebdomadaire Tolérable (wekelijks tolereerbare dosis)	Oraal
	DHT: Dose Mensuelle Tolérable (maandelijks tolereerbare dosis)	Oraal en inhalatie
ATSDR	Minimal Risk Level (MRL)	Oraal en inhalatie
EFSA	Acceptable Daily Intake (ADI)	Oraal
	Tolerable Daily Intake (TDI)	Oraal
	Admissible Tolerable Weekly Intake (TWI)	Oraal
	Tolerable Monthly Intake (TMI)	oraal
OEHHA	Reference Exposure Levels (REL (acuut, chronisch)	Oraal en inhalatie
RIVM	Maximum Permissible Risk level (MPR)	Oraal en inhalatie
	Acceptable Daily Intake (ADI)	Oraal
	Tolerable Concentration in Air (TCA)	Inhalatie
	Tolerable Daily Intake (TDI)	oraal
WHO	Tolerable concentration in Air (TCA) Inhalation	Inhalatie
	Dose Journalière Admissible (DJA)	Oraal
	Dose Journalière Tolérable (DJT)	Oraal

⁹ www.furetox.fr/vtr_tableaux.html

¹⁰ www.tera.org/iter/

¹¹ ANSES heeft ook eigen toetsingswaarden afgeleid

	Dose Hebdomadaire Tolérable (DHT)	Oraal
Health Canada	Dose Journalière Admissible (DJA)	Oraal
	Dose Journalière Tolérable (DJT)	Oraal
	Concentration Admissible dans l'Air (CA)	Inhalatie
US EPA	Reference Dose (RfD)	Oraal
	Reference Concentration (RfC)	inhalatie

Tabel 3: ANSES overzicht van bronnen (en benaming van) referentiewaarden voor stoffen met werkingsmechanisme zonder drempel (uit ANSES, 2012)

organisatie	Uitdrukken van gezondheidkundige toetsingswaarde	route
ANSES	VTR: valuer toxicologique de Référence sans seuil de dose	Oraal en inhalatie
OEHHA	Oral Slope factor	Oraal
	Unit Risk Factor	Inhalatie
WHO	Inhalation Unit Risk	Inhalatie
	Oral Slope Factor	Oraal
RIVM	Excess lifetime cancer risk (CR)	Oraal en inhalatie
	Maximum Permissible Risk level (MPR)	Oraal en inhalatie
Health Canada	Dose tumorigène (DT _{0.05})	Oraal
	Concentration tumorigène (CT _{0.05})	inhalatie
US EPA	Inhalation Unit Risk (IUR)	Inhalatie
	Oral Slope Factor (OSF)	Oral
	Drinking Water Unit Risk	inhalatie

Daarnaast heeft ANSES ook een overzicht gemaakt van medium-specifieke toetsingswaarden (binnenlucht en drinkwater). Deze toetsingswaarden hebben doorgaans dezelfde basis als de medium-aspecifieke toetsingswaarden, maar nemen blootstellingsfactoren zoals lichaamsgewicht, dagelijkse inname van drinkwater en percentage bijdrage drinkwater t.g.v. totale orale blootstelling in rekening, om zodoende de medium-aspecifieke toetsingswaarden (bvb. toetsingswaarde voor orale blootstelling) te converteren naar een medium-specifieke toetsingswaarde (zoals toetsingswaarde voor drinkwater).

Keuze van gezondheidkundige toetsingswaarden

Een analyse van de beschikbare toetsingswaarden (bijvoorbeeld uit bronnen vermeld in Tabel 2 en Tabel 3) ligt steeds aan de basis van de keuze van toetsingswaarden.

De ANSES leidraad bevat een getrapte aanpak voor de keuze van toetsingswaarden in de zin dat steeds gestart wordt met uitvoering van niveau 1. Indien het besluit van niveau 1 is dat er bijkomende informatie nodig is om een keuze te maken, wordt overgegaan naar een analyse op niveau 1, 2 en 3.

De 3 niveaus zijn:

- **Niveau 1:**
Er zijn **weinig gegevens beschikbaar** of de risico-evaluatie betreft een **urgente situatie** en moet bijgevolg zeer snel uitgevoerd worden.

Niveau 1 kan beschouwd worden als een preliminaire evaluatie.
- **Niveau 2:**
Intermediaire situatie
- **Niveau 3:**
Er zijn **veel gegevens beschikbaar** (monografieën en/of literatuur), en de risico-evaluatie heeft geen urgent karakter

Voor elk van de niveaus wordt de volgende informatie verzameld (zie Tabel 4):

- Samenvatting van de bestaande kennis
- Recensie en beschrijving van referentiewaarden
- Analyse en selectie van een waarde

Uiteraard worden elk van deze rubrieken uitgebreider uitgevoerd en beschreven naarmate de hoogte van het niveau.

Ongeacht het niveau, dient steeds bekeken te worden of de blootstellingsduur,- route, kritische effecten (drempel / niet-drempel) van de toetsingswaarden overeenstemmen met het blootstellingsscenario dat geëvalueerd wordt.

In Tabel 4 wordt kort beschreven welke informatie verzameld wordt, en hoe keuzes gemaakt worden per niveau.

Er wordt opgemerkt dat in geen enkele van de 3 niveaus een formele keuze gemaakt worden van welke criteria voorrang hebben, noch worden er zeer concrete leidraden gegeven om de gegevens te beoordelen. Bijvoorbeeld 'recentheid' wordt aangehaald als een criterium; het oordeel van wat beschouwd wordt als recent is niet gespecificeerd, en wordt bijgevolg overgelaten aan de beoordeling van de expert.

Er wordt ook opgemerkt dat in de ANSES leidraad de referentiewaarden van alle opgenoemde organisaties op gelijke voet behandeld worden; met andere woorden, waarden afgeleid door internationale organisaties (bvb. WHO, EFSA) krijgen niet a priori voorrang op waarden afgeleid door nationale organisaties (zoals RIVM, ANSES). Noch krijgen eigen afleidingen gemaakt door ANSES voorrang.

De leidraad behandelt ook een selectie van gezondheidkundige referentiewaarden van carcinogene effecten. Hiervoor is echter geen aparte leidraad uitgewerkt, maar de algemene leidraad is ook van toepassing voor stoffen met carcinogene effecten

—

Tabel 4: informatieverzameling en-verwerking bij de selectie van een gezondheidkundige toetsingswaarden bij de 3 niveaus van de ANSES leidraad (ANSES, 2012)

Samenvatting van bestaande kennis (per rubriek)	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
		Bijkomend t.o.v. niveau 1	Bijkomend t.o.v. niveau 2
Algemene informatie	- Benaming en CAS-nummer - Voornaamste emissiebronnen in het milieu en voor blootstelling bij de mens	- internationale nomenclature (IPCS; IUPAC) - concentraties in het milieu (lucht, bodem, water, voeding) - CLP classificatie (n° 1272/2008) (R- en S-phrase) (inclusief CMR classificatie) - IARC classificatie m.b.t. carcinogene effecten	- EINECS nummer, synoniemen, chemische formule en structuur - fysico-chemische eigenschappen: fysische vorm, speciatie, moleculair gewicht, densiteit, dampdruk, log Kow, bio-accumulatiefactoren, ect - US EPA classificatie m.b.t. carcinogene effecten - voorkomen op prioriteitlijsten op de lijst van Health Canada - classificatie van stoffen m.b.t. carcinogene effecten volgens NTP (National Toxicology Program)
Effecten op gezondheid	Korte paragraaf met beschrijving van mogelijke effecten bij de mens, op basis van epidemiologische studies en/of dierproeven. Deze synthese hoeft niet uitgebreid noch systematisch te zijn	Informatie uit bestaande toxicologische profielen: - Gegevens i.v.m. toxicokinetiek - Acute toxiciteit - Subchronische en chronische toxiciteit - Genotoxiciteit - Carcinogene effecten	Toxicologisch profiel van de stof. Dit profiel is uitgewerkt op basis van publieke documenten gepubliceerd door nationale en internationale instanties, die een recentie hebben gemaakt van de recente wetenschappelijke literatuur. In niveau 3 worden de details wetenschappelijke studies die geciteerd zijn in de algemene reviews opgezocht en meer in detail bestudeerd. Er wordt een samenvattende tabel gemaakt met kritische dosissen (en omstandigheden en effecten) van alle relevante wetenschappelijke studies

Samenvatting van bestaande kennis (per rubriek)	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Recensie en beschrijving referentiewaarden	Opzoeken via bestaande referentiewaarden via internet, zonder bijkomende kritische analyse	Opzoeken van referentiewaarden, uit minstens de volgende bronnen: ANSES, ATSDR, EFSA, OEHHA, OMS, RIVM, Health Canada en US-EPA Bijkomend voor medium specifieke bronnen: BfR, INDEX, Deense EPA; met oplijsting van: - Jaar van laatste herziening - Tijdsduur waarop toetsingswaarde van toepassing is (voor acute toetsingswaarden) - Referentie naar sleutelbronnen - Kritisch effecten of localisatie van tumor (voor carcinogene stoffen)	Idem als in niveau 2; Bijkomend wordt in niveau 3 de informatie in een tabel gegoten (volgens template in de leidraad)
Analyse van referentiewaarden	Per beschikbare referentiewaarde, oplijsting van: - Datum van afleiding (+ datum van studie waarop de referentiewaarde gebaseerd is) - geschiktheid van condities van de referentiewaarde (duur, frequentie, blootstelling van blootstelling) m.b.t. context van de risico-evaluatie (gevoelige groepen?) - is methode van uitwerking en keuze van onzekerheidsfactoren transparant?	De wetenschappelijke kwaliteit van de toetsingwaarde wordt bediscussieerd; en dit voor elke stap in de afleiding: - keuze van kritisch effect - keuze van sleutelstudie (in functie van kritisch effect) - keuze wijze van afleiding (met/zonder drempel) - identificatie van kritische dosis - allometrische en temporele omrekeningsfactoren - onzekerheidsfactoren Het is niet noodzakelijk om de sleutelstudies in detail te analyseren	Op basis van de gegevens verzameld in vorige rubrieke wordt een keuze gemaakt m.b.t. kritische effecten, werkingsmechanisme, convergentie van studies (zijn de observaties ondersteund door histologische en/of microscopische gegevens; is er een consensus m.b.t. werkingsmechanisme (met of zonder drempel) In afwezigheid van mechanistische kennis m.b.t. kanker, wordt algemeen uitgegaan van werking zonder drempel (als conservatieve, beschermende benadering) In deze rubriek wordt voor elk van de aspecten in de afleiding (zie niveau 2) een kritische evaluatie gemaakt van de keuzes die gemaakt zijn bij de afleiding (zwaktes en sterktes)

Samenvatting van bestaande kennis (per rubriek)	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Selectie referentiewaarden	Keuze volgens volgende criteria: - meest conservatieve of beschermende waarde - meest recente waarde - voorkeur voor waarden gebaseerd op humane studies versus dierproeven Deze criteria zijn gelijkwaardig en de finale selectie berust op expert-oordeel. in sommige gevallen kunnen meerdere referentiewaarden weerhouden worden indien ze van hetzelfde wetenschappelijk niveau zijn, en robuust afgeleid	Keuze volgens volgende criteria: - meest conservatieve of beschermende waarde - voorkeur voor waarde gebaseerd op humane studies versus dierproeven - de waarde die de gebaseerd is op de meest geschikte onzekerheidsfactoren Deze criteria zijn gelijkwaardig en de finale selectie berust op expert-oordeel. Indien er meerdere waarden zijn, die sterk uiteen lopen, is een niveau 3 analyse waarschijnlijk vereist	De waarde die beschouwd wordt als de meest pertinente en robuuste wordt weerhouden.

2.3.2.4 Frankrijk: INERIS

Het Franse Instituut INERIS (Frans referentie instituut inzake industriële risico's) heeft in 2006 in opdracht van het Frans Ministerie voor Ecologie en duurzame ontwikkeling in 2006 een praktijk leidraad ontwikkeld voor de keuze van toxicologische referentiewaarden (VTR: 'valeur toxicologique de référence') voor het gebruik in risico-evaluaties (INERIS, 2006), en dit ook toegepast om een reeks van stoffen (INERIS, 2009)

Het toepassingsdomein waarin de geselecteerde toxicologische referentiewaarden gebruikt worden is het domein van de geregementeerde (industriële) risico-evaluaties in Frankrijk, met name: studies m.b.t. de impact van geclassificeerde industriële installaties, studies m.b.t. risico's van verontreinigde terreinen en bodems, ect.

De leidraad beschrijft volgens de auteurs een pragmatisch compromis tussen wetenschappelijke diepgang enerzijds, en realiteit bij uitvoering van risico-evaluatiedossiers. Hiervoor heeft INERIS een bevraging gedaan van huidige praktijken bij interne en externe experts.

De methode voor de keuze van VTR waarden volgens INERIS bestaat uit 2 aspecten:

- **Analyse van de toepasselijkheid:** zijn de referentiewaarden uit de geconsulteerde bronnen geschikt voor de gevalstudie: zijn de chemische vorm, route en duur van blootstelling waarop de referentiewaarden slaat relevant voor de gevalstudie?

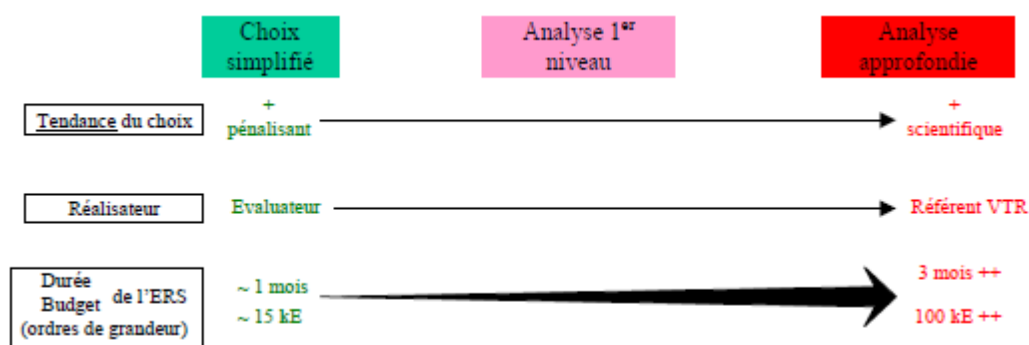
Volgens INERIS vormt het beoordelen van de toepasselijkheid doorgaans geen problemen, en toont de ervaring uit verschillende dossiers aan dat er weinig discussie is met betrekking tot dit aspect.

- **Keuze tussen verschillende opties voor referentiewaarden,** op basis van wetenschappelijke kwaliteit of op basis van conservatisme.

Hiervoor hanteert INERIS 3 manieren de VTR te selecteren (zie ook Figuur 1) :

- 1) Vereenvoudigde keuze
- 2) Keuze door middel van wetenschappelijke analyse niveau 1
- 3) Keuze door middel van wetenschappelijke analyse niveau 2 (diepgaand niveau)

De keuze voor een van deze drie manieren om een VTR te selecteren hangt volgens de INERIS leidraad af van de criteria **beschikbare tijd** om de studie te realiseren, en het **toegekende budget** voor de risico-evaluatie, overeenkomstig de a priori objectieven van de risico-evaluatie (zie Figuur 1)



Figuur 1: overzicht van verschillende methoden voor keuze van toxicologische referentiewaarden volgens INERIS (na de analyse van de toepasselijkheid) (bron: INERIS, 2006)

Een gedetailleerdere beschrijving van data verzameling en keuze volgens deze 3 manieren wordt beschreven in onderstaande paragrafen en in Figuur 2.

Vereenvoudigde keuze

- Opzoeken van toetsingswaarden bij 3 bronnen: WHO, US EPA (IRIS) en ATSDR
- Indien meer dan 1 toetsingswaarde beschikbaar is uit deze bronnen: **keuze voor de meest conservatieve waarde** (zowel voor drempel als niet drempel effecten)
- Indien geen waarden beschikbaar zijn bij WHO, US EPA (IRIS) en ATSDR: maak gebruik van waarden opgesteld door RIVM, Health Canada en OEHHA; keuze voor de meest conservatieve waarde.

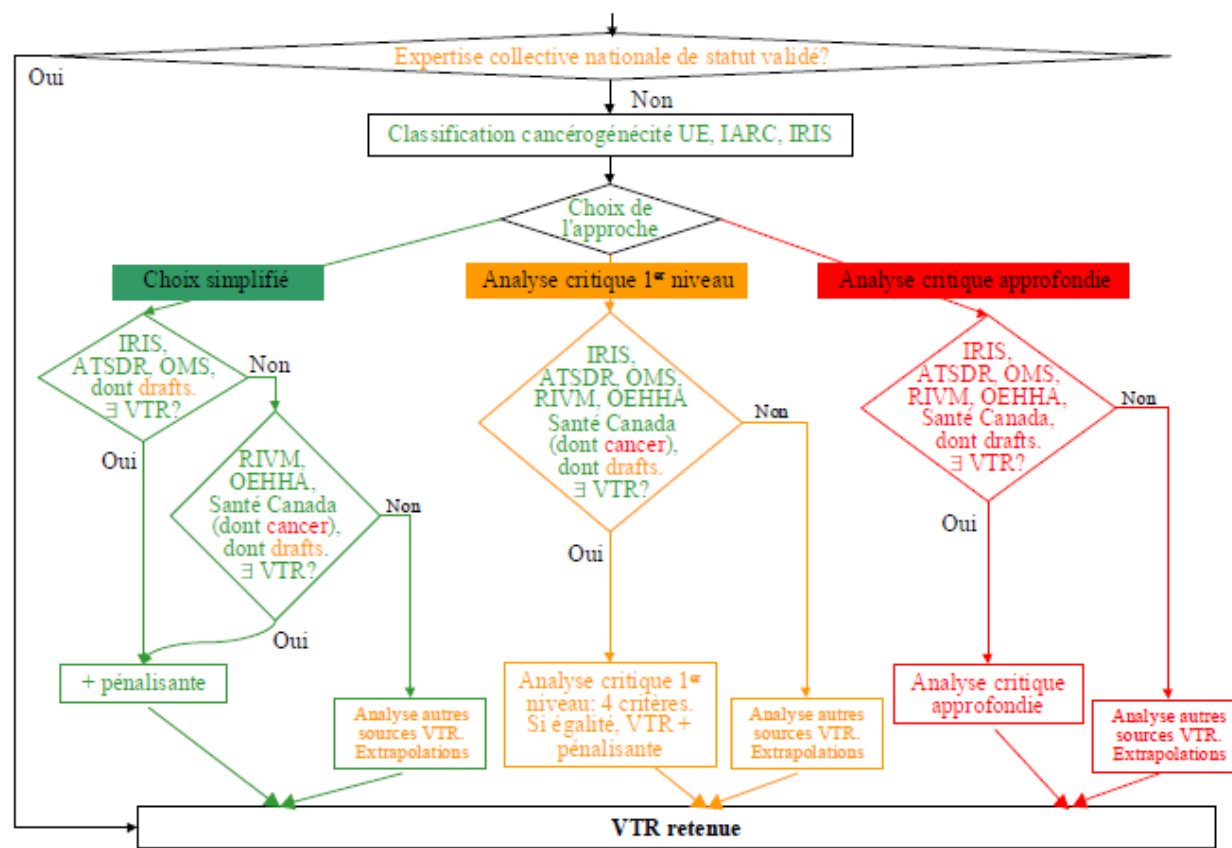
Er wordt opgemerkt dat INERIS de voorkeur geeft aan de bronnen WHO, US EPA en ATSDR, boven de bronnen van RIVM, Health Canada en OEHHA. Indien bijvoorbeeld voor een stof Health Canada een meer conservatieve waarde heeft dan WHO, dan wordt toch de waarde van WHO gehanteerd.

De reden door INERIS aangehaald om voorkeur te geven aan WHO, US EPA en ATSDR zijn voornamelijk historische en naambekendheid van deze drie instituten. De historische reden ligt in het feit dat voor 2004 INERIS enkel naar de bronnen van WHO, US EPA en ATSDR keek; de bijkomende bronnen werden pas geraadpleegd in dossiers na 2004.

De voorkeur voor WHO, US EPA en ATSDR berust dus niet op een oordeel van INERIS dat deze instituten een meer wetenschappelijke benadering hanteren om toetsingswaarden af te leiden dan andere instituten.

Bij deze vereenvoudigde keuze worden dus de wetenschappelijke kwaliteit van de toetsingswaarden niet in rekening gebracht.

Figuur 2: INERIS leidraad voor selectie van VTRs (bron: INERIS, 2006)



Couleur du texte : Réalisation par : évaluateur seul, évaluateur sous contrôle du référent VTR, référent VTR seul
Couleur des traits : Mode de choix des VTR : Simplifié, Analyse critique 1^{er} niveau, Analyse critique approfondie

Keuze door middel van wetenschappelijke analyse niveau 1

De keuze volgens niveau 1 is a priori minder conservatief dan volgens de vereenvoudigde methode, maar wel beter beargumenteerd met wetenschappelijke elementen:

Op dit niveau worden de volgende aspecten geanalyseerd:

- Datum van de uitwerking van de VTR én datum van de sleutelstudie waarop de VTR gebaseerd is
- Herkomst van de gegevens van de bronstudie: voorkeur aan humane studies versus dierproeven
- de beschrijving van de sleutelstudie waarop de VTR gebaseerd is (hoe gedetailleerd is deze beschreven)
- de wetenschappelijke argumentatie voor het afleiden van de VTR (berekeningen en keuze voor onzekerheidsfactoren)

Er worden in de INERIS leidraad geen concrete cijfers of criteria gegeven hoe deze aspecten te evalueren, noch welke aspecten belangrijker zijn dan andere.

Indien de analyse van deze aspecten leidt tot de conclusie dat de VTR's afgeleid door verschillende instanties gelijkwaardig zijn, wordt geadviseerd om de meest conservatieve waarde te weerhouden.

Keuze door middel van wetenschappelijke analyse niveau 2 (diepgaand niveau)

Daar waar de analyse van wetenschappelijke analyse niveau 1 zich beperkt tot de analyse van documenten beschreven door de onderzochte instanties (WHO, ATSDR, US EPA,...) wordt in de niveau 2 analyse niet enkel de beschrijving van de sleutelstudies door WHO.... bekeken, maar i shet ook nodig om de sleutelstudies zelf op te zoeken en grondig te analyseren en kritisch te interpreteren hoe de instanties (WHO, ATSDR, ...) de data gebruikt hebben om de toetsingswaarden af te leiden. Hierbij worden 15 aspecten bekeken.

Er wordt opgemerkt dat – in tegenstelling tot de vereenvoudigde methode – er bij de twee wetenschappelijke niveaus niet a priori voorkeur wordt gegeven aan WHO, ATSDR en US EPA, maar afleidingen door RIVM, OEHHA en Health Canada evenwaardig worden behandeld.

2.3.2.5 Duitsland: UBA

Het “Umweltbundesamt” (UBA) is in Duitsland het grootste agentschap bevoegd voor bescherming van mens en milieu. De taak van UBA bestaat erin het garanderen van een gezond milieu voor de burgers in Duitsland, door hen zoveel mogelijk te beschermen tegen verontreiniging van chemische polluenten in lucht, water en andere polluenten. UBA houdt zich bezig met een breed spectrum van milieu-gezondheidsgerateerde zaken, nl. binnenlucht, buitenlucht, drinkwater, afvalpreventie, klimaat, pesticiden, ect.

Op de website van UBA werd geen methodologisch document gevonden waarin beschreven staat hoe UBA gezondheidkundige toetsingswaarden selecteert. Mogelijks speelt de taalbarriere hierbij een rol. De meeste UBA rapporten zijn immers in het Duits opgesteld, waardoor het voor ons moeilijk was om via zoektermen de relevante rapporten of informatie te vinden.

Uit een bevraging van contactpersonen bij UBA blijkt ook dat UBA geen algemene, discipline-overkoepelende strategie toepast om gezondheidkundige toetsingswaarden te selecteren.

Deze oefening gebeurt wel per domein: met name voor toetsingswaarden voor binnenlucht, en voor drinkwater wordt er een bepaalde strategie toegepast om gezondheidkundige toetsingswaarden te selecteren.

Voor binnenlucht is het Duits Committee on Indoor Guidelines bevoegd. De procedure om deze richtlijnen voor binnenlucht te selecteren is zeer gelijkaardig aan de manier van afleiden van EU-LCI waarden volgens het EU-LCI protocol (zie hoger); met andere woorden, de richtwaarden worden niet geselecteerd op basis van keuze van toetsingswaarden opgesteld door andere instanties, maar wel afgeleid op basis van selectie van een sleutelstudie, keuze van een vertrekpunt (bvb. NOAEL), toepassen van extrapolatie- en onzekerheidsfactoren. Er wordt wel opgemerkt dat er een sterke complementariteit is tussen stoffen uit bvb. De WHO indoor air quality guidelines en de stoffen waarvoor Duits Committee on Indoor Guidelines richtwaarden voor binnenlucht heeft afgeleid; in praktijk komt het er dus op neer dat voor stoffen waarvoor WHO IAQG bestaan, deze toegepast worden door UBA, en voornamelijk voor stoffen waar geen WHO IAQG voor bestaan er 'nieuwe' richtlijnen voor binnenluchtkwaliteit worden opgesteld.

Wat betreft toetsingswaarden voor drinkwater, volgt UBA de toetsingswaarden voor drinkwater opgesteld door WHO.

UBA heeft in 2014 een rapport gepubliceerd waarin een vereenvoudigde methode uitgewerkt is om milieu-gezondheidsgerelateerde zaken te beoordelen (UBA, 2014). In dit rapport kwam echter de keuze van gezondheidkundige toetsingswaarden niet aan bod.

Kortom, UBA hanteert geen systematisch kader voor de selectie van gezondheidkundige toetsingswaarden. Op vlak van drinkwater kiest UBA steeds de WHO toetsingswaarden; terwijl voor richtwaarden voor binnenluchtkwaliteit er een Duitse Commissie is die toetsingswaarden voor binnenlucht afleidt.

2.3.3 REGIONALE INSTANTIES (BINNEN BELGIË)

Binnen België zijn er verschillende regionale en thematiek-specifieke (bvb. afval, bodem, lucht) agentschappen bevoegd voor het beleid en inspectie van milieu-gezondheid gerelateerde zaken. Daarom werden verschillende instanties in Brussel, Vlaanderen en Wallonië bevroegd.

2.3.3.1 BIM

BIM (overheidsdienst voor milieu en energie van het Brussels Hoofdstedelijk Gewest) heeft als opdracht het toezicht en beheer van lucht, water, bodem, lawaai en natuur, waar steeds gezondheidsaspecten aan te pas komen. BIM is ook verantwoordelijk voor afleveren milieuvergunningen.

BIM werd per e-mail bevraagd naar hun procedure om gezondheidkundige toetsingswaarden te kiezen .

Op basis van het antwoord dat we kregen van BIM konden we afleiden dat BIM geen thema-overschrijdende strategie heeft voor de selectie van gezondheidkundige toetsingswaarden.

Op vlak van drinkwater voert BIM inspecties uit bij de drinkwaterproducent, waarbij de concentraties getoetst worden aan wettelijke normen.

Op vlak van binnenlucht, hanteert BIM gezondheidkundige toetsingswaarden bij communicatie van metingen. Bij deze communicatie vermeldt BIM, indien beschikbaar, de verschillende referentiewaarden van WHO, US-EPA, ATSDR, OSHA, NIOSH, CSHPF (Frankrijk), Duitsland, ect.

Hierbij maakt BIM echter geen selectie van wat kan beschouwd worden als ‘meest geschikte’ van alle opgelijste toetsingswaarden.

2.3.3.2 Environnement Santé Wallonie – Public Service of Wallonia (SPW)

De dienst milieu-gezondheid van SPW maakt deel uit van het departement “health and medico-social facilities” van SPW. Deze dienst geeft advies aan andere groepen van SPW als er vragen komen betreffende gevaren van biologische en chemische pollutie.

De dienst werkt ondermeer mee aan de toxicologische onderbouwing van referentiewaarden voor chemische stoffen in de bodem.

SPW werd per e-mail bevraagd naar hun procedure om gezondheidkundige toetsingswaarden te kiezen. Onderstaande paragraaf geeft een samenvatting van het antwoord van SPW:

SPW maakt steeds gebruik van bestaande gezondheidkundige referentiewaarden afgeleid door andere instanties (zoals WHO, EFSA,ect); SPW gebruikt dus geen (interne) procedure om zelf de novo toetsingswaarden af te leiden.

SPW hanteert geen procedure of selectiekader om gezondheidkundige referentiewaarden te selecteren indien meerdere opties voorhanden zijn. De selectie gebeurt steeds ad hoc, op basis van hun kennis, ervaring en beschikbaarheid van informatie. Hun ervaring is dat toxicologisch advies persoons-gerelateerd is.

Wat betreft de bronnen die SPW gebruikt als basis voor keuze van referentiewaarden, focust SPW zich op WHO, IARC en internationale/Europese/US agentschappen zoals EPA, EFSA, ATSDR en IPCS. SPW maakt ook uitgebreid gebruik van informatie van INRS, INSERM, INVS en Santé Canada omdat deze instanties hun documenten in het Frans hebben geschreven.

2.3.3.3 OVAM (bodem)

In opdracht van OVAM heeft VITO een werkwijze uitgewerkt voor het opstellen van bodemsaneringsnormen-en waarden, richtwaarden en streefwaarden (Cornelis et al, 2014-).

Het aspect van humaan toxicologische onderbouwing van deze normen en waarden komt hierbij aan bod.

Hierbij wordt zoveel mogelijk gebruikt gemaakt van bestaande gezondheidkundige toetsingswaarden, opgesteld door andere instanties.

In de werkwijze wordt opgelijst uit welke bronnen toxicologische toetsingswaarden kunnen gehaald worden als basis voor het afleiden van bodemsaneringsnormen en risicogrenswaarden (Tabel 5).

Tabel 5: bronnen voor gezondheidkundige toetsingswaarden gebruikt in de werkwijze voor opstellen bodemsaneringsnormen-en waarden, richtwaarden en streefwaarden (Cornelis et al., 2014)

instantie / databank	toelichting	website
InVS / Furetox (Franstalig)	metadatabank voor Franse en internationale toxicologische toetsingswaarden; let wel: altijd originele bron raadplegen!	http://www.furetox.fr/
1° - WHO / Air Quality Guidelines	online document	http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/outdoorair_agg/en/
1° - WHO / Guidelines for Indoor Air Quality	online document, zelfde afleidingswijze als voor buitenlucht	http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2010/who-guidelines-for-indoor-air-quality-selected-pollutants
1° - WHO / Drinking Water Quality Guidelines	online document met gepubliceerde waarden + achtergronddocumenten + revisies	http://www.who.int/water_sanitation_health/dwg/guidelines/en/
1° of 2° - INCHEM / Chemical Safety Information from Intergovernmental Organizations	metadatabank met toegang tot o.m. Environmental Health Criteria, CICAD's en JECFA/JMPR rapporten	http://www.inchem.org/
1° - EFSA	o.m. Scientific Opinions, via zoekfunctie raadplegen	http://www.efsa.europa.eu/
1° - US-EPA / IRIS databank	online databank met achtergrondinformatie	www.epa.gov/iris
2° - US-EPA / PPRTV	<u>Provisional</u> Peer Reviewed Toxicity Values; door US-EPA beschouwd als indicatieve waarden indien geen IRIS- of ATSDR-waarden	http://hhpprtv.ornl.gov/

instantie databank /	toelichting	website
1° - ATSDR / MRL	overzicht met MRL-waarden + toxicological profiles	http://www.atsdr.cdc.gov/substances/index.asp ,
2° - Cal-EPA OEHA*	raadpleegbare databank met achtergrondinformatie	http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp
2° - Anses / VTR (in Frans)	Valeurs Toxicologiques de Référence	https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-reference-vtr
2° - RIVM	onder meer via online (meta)databank	http://www.rivm.nl/rvs/Normen
2° - Duitsland / TRD-waarden**	losbladig naslagwerk	niet gratis toegankelijk (Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen)
2° - Health Canada	lijst publicaties + zoekfunctie (geen databank)	http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php

*: deze instantie is vaak zeer streng in geval van kankerverwekkende stoffen; indien hier een hellingsfactor gevonden wordt terwijl de carcinogene classificatie van andere instanties consistent 'mogelijk humaan carcinogeen' of 'indicaties voor carcinogeen vermogen' geven en geen hellingsfactor afleiden, dan moet de relevantie van de hellingsfactor van OEHA kritisch bekeken worden.

** de TRD-waarden zijn geabsorbeerde dosissen (bij orale route), ze moeten omgerekend worden naar een externe dosis om ze als TDI_{oraal} te kunnen gebruiken

Er wordt vermeld dat voor weinig voorkomende stoffen een literatuuroepzoeking nodig is.

In het rapport van Cornelis et al. (2014) wordt ook het gebruik van DNELs uit de ECHA databank overwogen:

"De ECHA-databank, die opgesteld is in het kader van de REACH-wetgeving, bevat een uitgebreide databank met toxicologische toetsingswaarden die continu wordt bijgewerkt. Het betreft de DNEL¹²-waarden (qua concept vergelijkbaar met de TDI-waarden) en de DMEL¹³-waarden (beschouwd als een verwaarloosbaar risiconiveau voor kankereffecten zonder drempel, overeenkomend met 1/10⁶ levenslang in geval van consumentenbescherming). Hoewel de afgeleide waarden voor 'consumenten' in principe bruikbaar moeten zijn, blijken de DNEL's vaak orde van grootte hoger te liggen dan TDI's, MRL's en RfD's. De belangrijkste reden hiervoor is dat bij het afleiden van DNEL's lagere veiligheidsfactoren worden gebruikt dan bij de afleiding van TDI's, MRL's en RfD's. Ook is de onderbouwing van de waarden niet transparant omdat de argumentatie niet wordt opgenomen in deze publieke ECHA databank. DNEL's mogen voor de volledigheid opgenomen worden opgelijste toetsingswaarden, maar ze worden niet gebruikt bij het opstellen van bodemsaneringsnormen of risicogrenswaarden."

In het rapport van Cornelis et al. (2014) gaat ook aandacht uit naar mogelijks carcinogene effecten: volgens de werkwijze dient in alle gevallen de carcinogene classificatie opgezocht te worden. Hiervoor worden volgende instanties geraadpleegd:

- IARC: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/> + monografieën op de website
- Europa (Classification and Labelling – C&L): <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals>, C&L Inventory database
- US-EPA: www.epa.gov/iris
- NTP (National Toxicology Program) – report on carcinogens: <http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index.html> (meest recente versie)

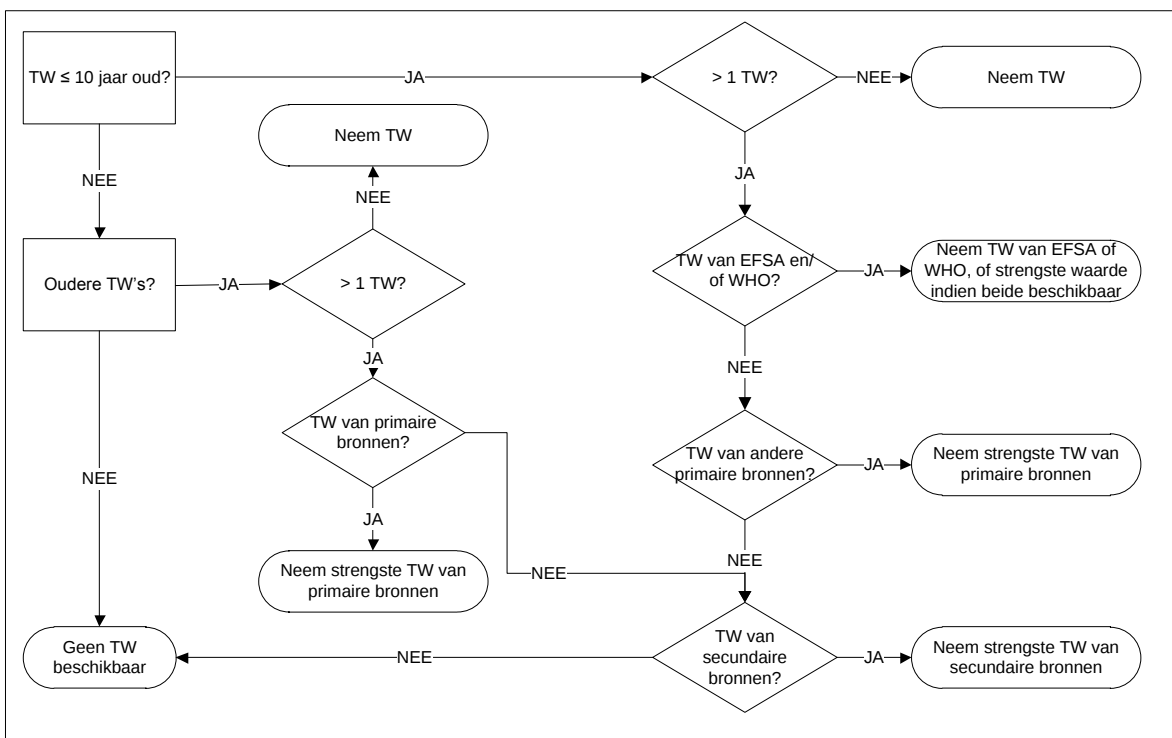
¹² DNEL: Derived No Effect Level

¹³ DMEL: Derived Minimal Effect Level

De gevaarsidentificatie uit de Europese C&L wetgeving kan ook gebruikt worden om een indicatie te krijgen van kritische effecten.

Indien er uit het opzoeken van informatie uit de bronnen vermeld in Tabel 5 blijkt dat er voor een bepaald type effect (met of zonder drempel) en blootstellingsweg (oraal/inhalatie/dermaal) meer dan een toetsingswaarde ter beschikking is, wordt aangeraden om de selectie te doen volgens een selectieschema (zie Figuur 3).

Figuur 3: Selectieschema voor toxicologische toetsingswaarden bij het opstellen van risicogrenswaarden voor bodem (TW: toetsingswaarde, strengste waarde: in het geval van toetsingswaarden type TDI of TCL de laagste waarde, in het geval van eenheidsrisico's of hellingsfactoren de hoogste waarde) (uit Cornelis et al, 2014)



De voorkeur opgesteld in dit selectieschema wordt als volgt geargumenteerd door Cornelis et al. (2014): "Omdat de meer recente afleidingen normaliter gebruik maken van de meest recente toxicologische informatie en afleidingsmethoden, hebben recente studies de voorkeur. Omdat het beleid en de wetgeving in Vlaanderen (lucht, water, voeding) sterk gestuurd wordt door hetgeen in Europa gebeurt en Europa ook naar WHO kijkt, wordt in principe de voorkeur gegeven aan waarden van deze instanties. We hebben de instanties ingedeeld in primaire bronnen en secundaire bronnen. Primaire bronnen zijn meestal supranationaal, hebben een goede peer review en de afleiding(methode) van de toetsingswaarden is traceerbaar en transparant. Verdienen deze bronnen de voorkeur. Secundaire bronnen voldoen niet aan bovenstaande vereisten en worden daarom pas gebruikt indien geen informatie uit primaire bronnen aanwezig is." Of een bron als primair of secundair wordt beschouwd, wordt aangegeven in de linker kolom in Tabel 5.

Dit schema uit Cornelis et al. (2014) is geïnspireerd op het schema dat gepubliceerd is in de paper van De Brouwere et al. (2014), en sterk gelijklopend met het schema dat gebruikt werd in het rapport van de tool gecombineerde blootstelling (De Brouwere et al. , 2014) ; echter, er zijn naast de gelijkenissen ook enkele verschillen: bijvoorbeeld de afkapgrens voor ouderdom van leeftijd toetsingswaarde is verschillend (10 jaar in plaats van 7 jaar); en er zijn ook enkele verschillen in welke bronnen als primair of secundair beschouwd worden. Bijvoorbeeld, in Cornelis et al. (2014) komen volgende bijkomende secundaire bronnen aan bod: Duitse TDR waarden, en US-EPA PPRTV waarden.

2.3.3.4 VMM (drinkwater)

In 2012 heeft VITO in samenwerking met de KUL in opdracht van VMM een beleidskader ontwikkeld in verband met nieuwe stoffen en pathogenen in drinkwatervoorzieningen (Cornelis et al.,2012).

Hierbij kwam ook het aspect van selectie van toxicologische toetsingswaarden aan bod. In dit rapport werd de voorkeur gegeven aan Europees afgeleide waarden of waarden van de WHO. Er werd wel een voorwaarde gesteld dat het hierbij moet gaan om een recent afgeleide waarde, en dat andere instanties geen recentere afleidingen hebben gemaakt op basis van nieuwe inzichten.

In dit kader wordt geen vast stroomschema toegepast, maar wordt geadviseerd om de volgende zaken te bekijken en in overwegen te nemen:

Maak overzicht van verschillende afgeleide waarden, en hun onderbouwing

Wat is de meest recente afleiding?

Stemt de gevolgde methodiek overeen met de Europees gangbare methode voor afleiding van toetsingswaarden (bvb. methode afleiden drinkwaterrichtlijnen WHO (WHO 2011); EFSA document rond benchmark dose modelling (EFSA, 2009) (referenties in drinkwater rapport)

Deze informatie dient geval per geval te bekeken en geëvalueerd te worden om de meest geschikte toetsingswaarde te selecteren.

2.3.4 HET ASPECT VAN CARCINOGENITEIT BIJ DE KEUZE VAN GEZONDHEIDSKUNDIGE TOETSINGSWAARDEN

Bij het selecteren van een toetsingswaarde voor een stof (of stressor) dient men na te gaan welk type gezondheidseffecten veroorzaakt wordt, om aldus de gepaste vorm van een toetsingswaarde te kiezen.

Kortweg, indien werkingsmechanisme van een stof volgens een drempel mechanisme verloopt, (voor niet carcinogene stoffen, en carcinogene niet-genotoxische stoffen), kan er in principe een drempelwaarde als toetsingswaarde gebruikt worden; bij blootstelling aan dosis of concentratie beneden deze drempelwaarde is het voorkomen van nadelige effecten onwaarschijnlijk.

Indien het werkingsmechanisme van een stof volgens een niet-drempelmechanisme verloopt (carcinogene, genotoxische stoffen), kan er geen veilige waarde afgeleid worden waar beneden geen effecten optreden, omdat in principe 1 molecule van dergelijke stof schade (een DNA mutatie) kan veroorzaken. Voor genotoxische carcinogene stoffen werkende zonder drempelmechanisme wordt doorgaans de toetsingswaarde uitgedrukt als een eenheidsrisico, dat lineair toegepast wordt over gans het blootstellingsbereik. Een aantal instanties gebruikt voor

genotoxische carcinogenen geen eenheidsrisico, maar een waarde die overeenkomt met een minimaal of als aanvaardbaar beschouwd risico (vb: EFSA via de margin of exposure (MOE) benadering, ECHA via de DMEL (Derived Minimal Effect Level)).

Bij het uitwerken van keuze toetsingswaarden m.b.t. het aspect 'carcinogeniteit', dienen dus twee overwegingen te gebeuren, namelijk

- 1) In welke mate is er evidentie dat de stof genotoxisch carcinogeen is, en dus zonder drempelmechanisme; en :
- 2) Indien de stof genotoxisch carcinogeen is: wat is de meest geschikte toetsingswaarde (bvb. keuze voor een numerieke toetsingswaarde zoals een eenheidsrisico)

Bijkomende dient dan nog op beleidsmatig vlak beoordeeld te worden wel risico-niveau (maatschappelijk) aanvaardbaar is.

In onderstaande paragrafen wordt eerst besproken hoe verschillende instanties de carcinogeniteit van een stof beoordelen en indelen, en - indien van toepassing - hoe de toetsingswaarden voor carcinogeniteit afgeleid of geselecteerd worden:

2.3.4.1 Beoordeling, indeling van stoffen in functie van carcinogeniteit en keuze van toetsingswaarde voor carcinogeniteit door verschillende internationale instanties.

De verschillende internationale instanties hebben een eigen systeem voor het indelen van stoffen in functie van carcinogeniteit. Dit is opgenomen in Tabel 6 voor IARC (www.iarc.fr), US-EPA (US-EPA, 1986; US-EPA, 2005), the European Globally Harmonized System for Classification and Labelling (EU – GHS; geharmoniseerde classificatie volgens Annex VI van CLP Verordening (EC No 172/2008). (en volgens het US National Toxicology Progrma (NTP) (<https://ntp.niehs.nih.gov/>).

Er dient opgemerkt te worden dat de klassen binnen één systeem (bvb. IARC) niet noodzakelijk dezelfde grenzen hebben als binnen een ander systeem., wat ook zichtbaar is in het feit dat het aantal groepen classificatiesysteem verschilt per systeem.

Bovendien beperken sommige instanties zich tot het **indelen** van stoffen in klassen van carcinogeniteit – zonder het afleiden van toetsingswaarden voor deze effecten (bvb. IARC), terwijl andere instanties naast een indeling van stoffen volgens carcinogeniteit ook toetsingswaarden voor carcinogene effecten hebben opgesteld (bvb. US EPA; OEHHA)

Voor de stoffen, die een indeling krijgen als humaan carcinogeen of als waarschijnlijk humaan carcinogeen, worden meestal huumaantoxicologische toetsingswaarden opgesteld voor het eindpunt carcinogeniteit. Voor stoffen, die mogelijk humaan carcinogeen zijn (bvb. groep 2B volgens IARC en groep C volgens US-EPA) , ontbreekt vaak de informatie voor het opstellen van een kwantitatieve dosis-respons relatie voor het eindpunt kanker.

Zo stelt **US-EPA (2005)** op pagina 3.1-3.2 van haar document dat dosis-respons evaluaties meestal uitgevoerd worden voor stoffen, die carcinogeen en waarschijnlijk carcinogeen zijn voor mensen . Indien er aanwijzingen zijn voor humane carcinogeniteit zal US-EPA meestal geen dosis-respons evaluatie beogen omdat de data dit over het algemeen niet toelaten. Uitzonderingen hierop zijn mogelijk: indien er bijvoorbeeld een goed uitgevoerde studie is, kan deze gebruikt worden voor kwantitatieve analyse in functie van het rangschikken van mogelijke gevaren of het vaststellen van onderzoeksprioriteiten. In Figuur 4 is een schema opgenomen waarin aangegeven wordt in welke omstandigheden uitgegaan wordt van niet-drempel benadering (lineaire extrapolatie) en in welke

omstandigheden rekening moet gehouden worden met effecten op jonge kinderen. Lineaire extrapolatie wordt gebruikt wanneer er MoA (Mode of Action) informatie is die dit ondersteunt (DNA-reactieve stoffen met directe mutagene activiteit, stoffen met hoge humane blootstelling en bij dosissen geassocieerd met sleutelprecursor gebeurtenissen in het carcinogene proces). Bij onvoldoende informatie is lineaire extrapolatie de standaardbenadering. Een niet-lineaire benadering moet gekozen worden wanneer er voldoende data zijn die aantonen dat de MoA is niet lineair bij lage dosis en dat de stof niet mutageen is of een andere activiteit vertoont die consistent is met lineariteit bij lage dosis.

OEHHA (2009) volgt de richtlijnen van IARC voor het identificeren en indelen van mogelijke humane carcinogenen. Ze beschouwen elke stof met een IARC indeling in groep 1 of 2 als een gekend of potentieel humaan carcinogeen. Dit omvat ook de selectie van een aantal beleidsgebaseerde opties, waaronder de afwezigheid van een drempel in de dosis-responscurve, tenzij er data zijn die het tegendeel ondersteunen. Voor stoffen, die niet door IARC ingedeeld zijn of waarvoor nieuwere informatie bestaat, worden dezelfde criteria gehanteerd. Waar de overige instanties (WHO, US-EPA IRIS) over het algemeen alleen gezondheidkundige referentiewaarden voor het eindpunt kanker afleiden voor stoffen die behoren tot de groepen bewezen en waarschijnlijk humaan carcinogeen (IARC-definitie 1 en 2A), zal OEHHA dus ook voor de stoffen die als mogelijk humaan carcinogeen ingedeeld zijn (IARC-definitie 2B) een gezondheidkundige referentiewaarde voor het eindpunt kanker afleiden (en dan meestal een hellingsfactor of eenheidsrisico).

WHO hanteert in haar methodiek voor het afleiden van luchtkwaliteitsadvieswaarden (WHO, 2000) een algemene aanpak, met mogelijke uitzonderingen. Voor stoffen behorend tot de IARC klassen 1 (bewezen humaan carcinogeen) en 2A (waarschijnlijk humaan carcinogeen) wordt een kwantitatieve risico-evaluatie uitgevoerd met extrapolatie naar lage dosissen. Voor stoffen behorend tot de klassen 2B (mogelijk humaan carcinogeen), 3 (niet indeelbaar met betrekking tot humane carcinogeniteit) en 4 (niet carcinogeen) wordt een drempelwaardebenadering gevolgd. Voor stoffen in klasse 2B kan eventueel een extra veiligheidsfactor gehanteerd worden voor carcinogene effecten (dit laatste wordt ook toegepast bij de drinkwaterkwaliteitsadvieswaarden, zie WHO (2011)). Van de algemene regel kan afgeweken worden indien er voor een stof in groep 1 of 2A voldoende hard bewijs is dat ze niet genotoxisch is. In dat geval kan een drempelwaardebenadering gevolgd worden. Anderzijds kan voor stoffen in groep 2B een kwantitatieve risicobeoordeling (in plaats van drempelwaardebenadering) uitgevoerd worden indien het mechanisme in proefdieren waarschijnlijk volgens een niet-drempel mechanisme werkt.

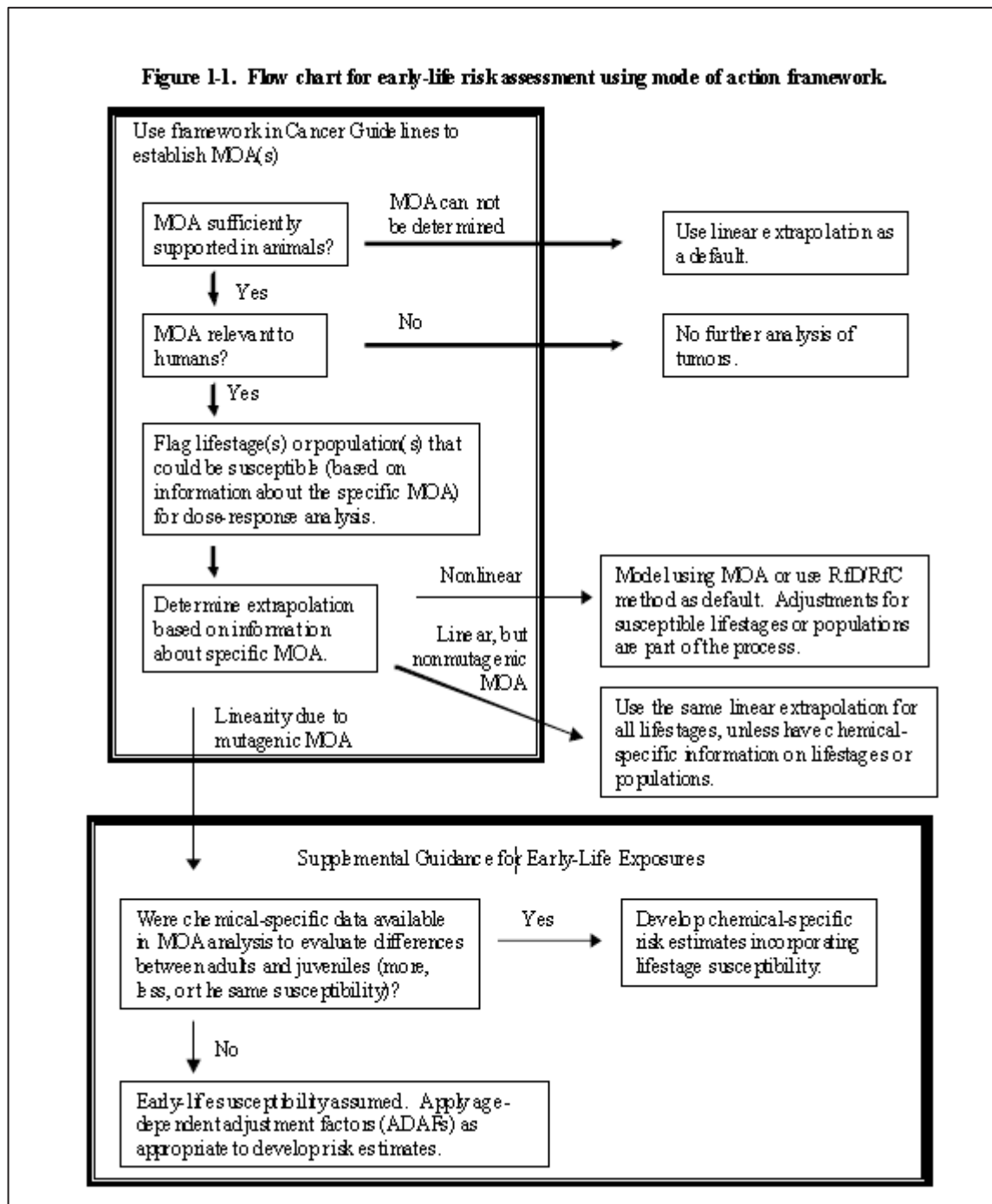
Tabel 6: Overzicht van de classificatiesystemen voor humane carcinogeniteit van stoffen*

IARC	US-EPA - 1986 guidelines	US-EPA - 2005 guidelines**	EU – GHS***	NTP
<i>groep 1</i> : humaan carcinogeen	<i>groep A</i> : humaan carcinogeen	humaan carcinogeen	<i>carcinogeen Cat. 1A</i> : bekend kankerverwekkend (H350)	<i>gekend humaan carcinogeen</i> : voldoende bewijs uit studies in mensen
<i>groep 2A</i> : waarschijnlijk humaan carcinogeen	<i>groep B1</i> : waarschijnlijk humaan carcinogeen, voldoende bewijs in epidemiologische studies	waarschijnlijk humaan carcinogeen	<i>carcinogeen Cat. 1B</i> : verondersteld kankerverwekkend (H350)	<i>redelijkerwijze verondersteld een humaan carcinogeen te zijn</i> : beperkt bewijs in menselijke studies, of voldoende bewijs uit studies bij proefdieren, of onvoldoende bewijs in mensen of proefdieren maar de stof behoort tot een structureel verwante klasse waarvan de stoffen carcinogeen of redelijkerwijze verondersteld worden carcinogeen te zijn
<i>groep 2B</i> : mogelijk humaan carcinogeen	<i>groep B2</i> : waarschijnlijk humaan carcinogeen, voldoende bewijs in dierenstudies	indicaties voor carcinogeen vermogen	<i>carcinogeen Cat. 2</i> : verdacht kankerverwekkend te zijn (H351)	
<i>groep 3</i> : niet indeelbaar	<i>groep C</i> : mogelijk humaan carcinogeen	onvoldoende informatie om carcinogeen vermogen vast te stellen	<i>mutageen Cat. 1A</i> : stoffen die erfelijke mutaties veroorzaken (H340)	
<i>groep 4</i> : waarschijnlijk niet carcinogeen	<i>groep D</i> : niet indeelbaar	carcinogeniteit weinig waarschijnlijk	<i>mutageen Cat. 1B</i> : moeten beschouwd worden als stoffen die erfelijke mutaties veroorzaken (H340)	
	<i>groep E</i> : waarschijnlijk niet carcinogeen		<i>mutageen Cat. 2</i> : veroorzaken mogelijk erfelijke mutaties (H341)	

*: rijen in de tabel mogen niet beschouwd worden als gelijkwaardige indelingen

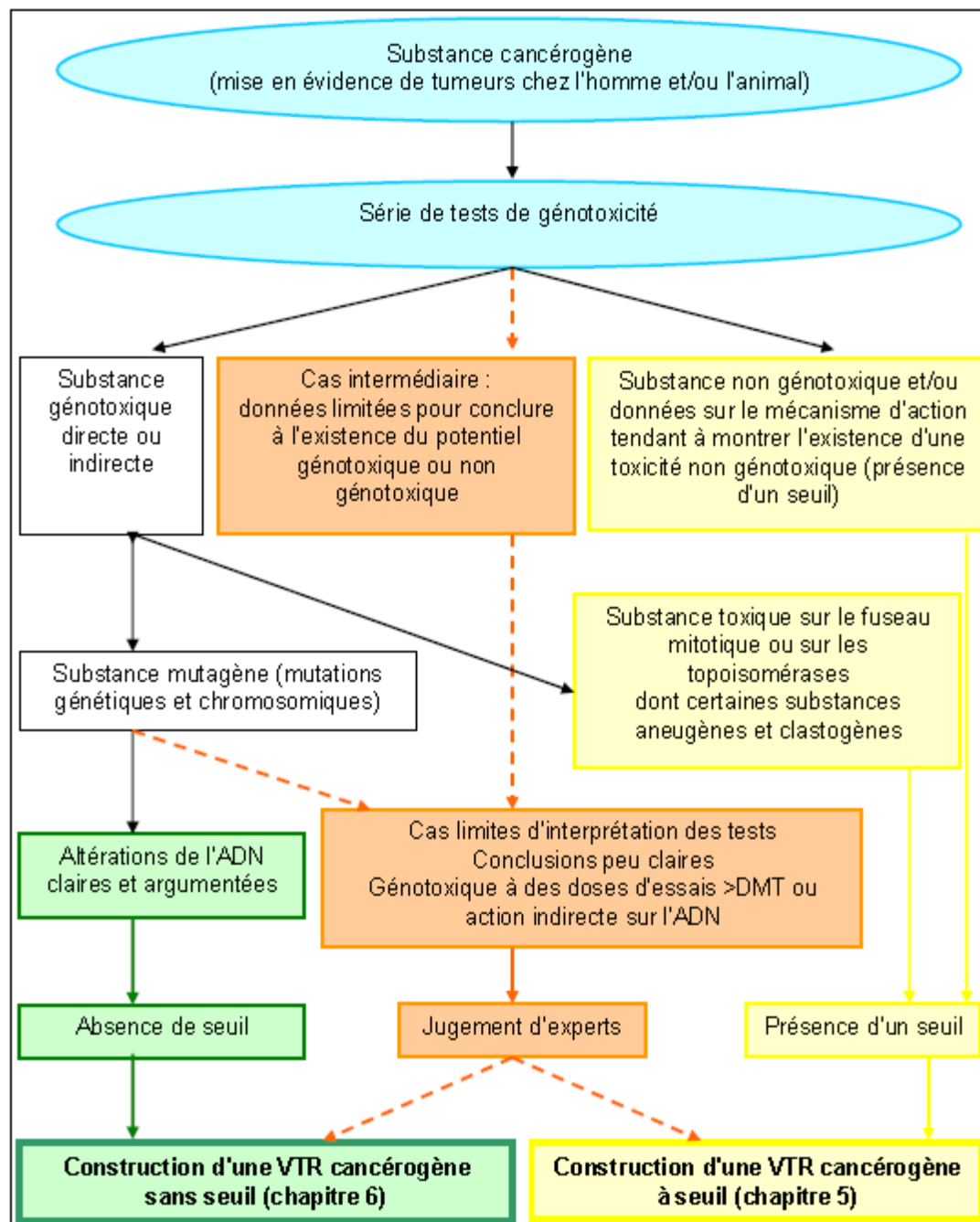
** : stoffen geëvalueerd volgens de richtlijnen van 2005 hebben geen cijfermatige indeling meer, maar een beschrijvende interpretatie van de carcinogeniteit, de samenvattende zin wordt altijd toegelicht

***: volgens bijlage I van de CLP wetgeving (Verordening (EC) N° 1272/2008)

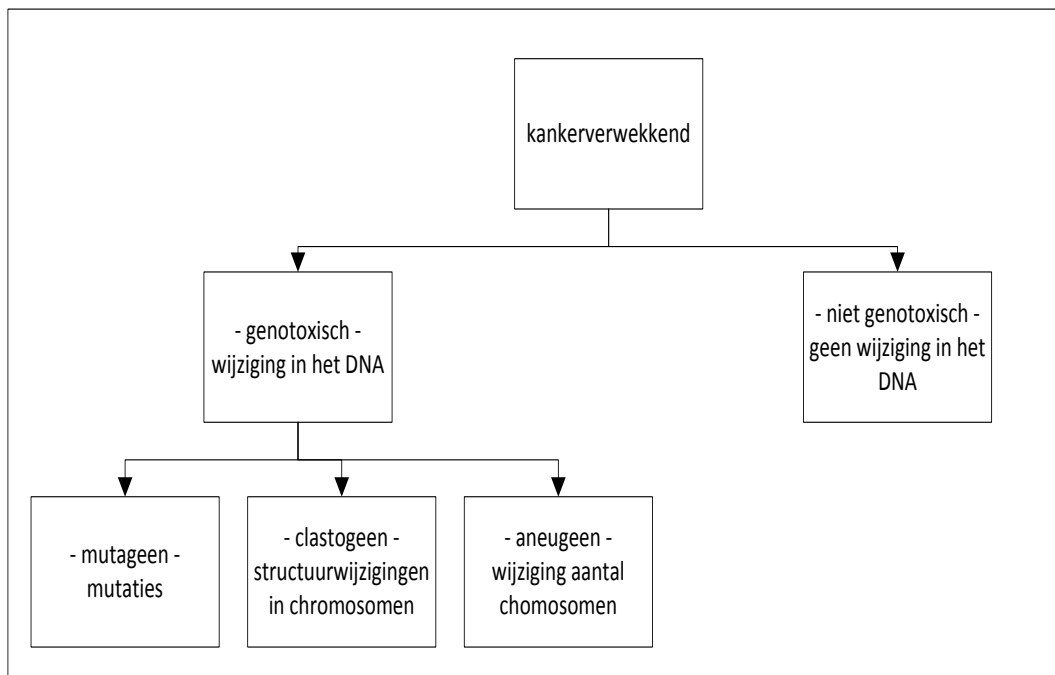


Figuur 4: Beslissingsschema voor afleiden van waarden voor carcinogenen en evaluatie van risico's voor jonge kinderen (overgenomen uit US-EPA, 2005)

Door het Franse Agentschap voor Volksgezondheid **AFFSET** werd eveneens een procedure gepubliceerd voor het afleiden van kwantitatieve waarden voor carcinogene stoffen (AFSSET, 2010). Het beslissingsschema om te kiezen voor al dan niet aanwezigheid van een drempel, is gegeven in Figuur 5. Een verduidelijking van de verschillende mechanismen van carcinogeniteit is summier weergegeven in Figuur 6.



Figuur 5: Beslissingsschema voor dosis-responscurven bij carcinogenen volgens AFFSET (2010)



Figuur 6: Mechanismen van carcinogeniteit (op basis van Afsset (2010))

Het **Europese Voedselagentschap** heeft een advies gepubliceerd (EFSA, 2005) voor de kwantitatieve risicoanalyse van stoffen die carcinogeen en genotoxisch zijn. Ze stellen hierin dat voor genotoxische stoffen, die interageren met het DNA (op zich of na metabolische transformatie – de direct-agerende genotoxische stoffen), over het algemeen de afwezigheid van een drempel aanvaard wordt. Voor genotoxische stoffen, die een ander werkingsmechanisme vertonen, is een drempelwaarde mogelijk. Het document van EFSA handelt over de genotoxische carcinogenen met rechtstreekse interactie met het DNA. EFSA stelt dat voor niet-genotoxische stoffen uitgegaan wordt van een drempelwaardebenadering. Voor carcinogenen waarvoor de MoA niet gekend is, wordt meestal uitgegaan van afwezigheid van een drempel. Voor de stoffen, waarop het advies betrekking heeft, heeft EFSA beslist om geen lineaire extrapolatie uit te voeren (en dus niet 'unit risk' als toetsingswaarde te gebruiken), maar om als benadering een MOE (Margin of Exposure) benadering te hanteren. De voorkeursbenadering is te vertrekken van een BMDL₁₀ (Benchmark Dose Low voor 10 % effect = 95 % ondergrens van de op basis van de dosis-responscurve berekende dosis die 10 % effect veroorzaakt). De MOE (marge tussen de BMDL₁₀ en de blootstelling) moet dan minstens 10.000 bedragen (indien andere vertrekpunten zoals een T25 gebruikt worden, dan moet een andere – niet-gespecificeerde MOE gehanteerd worden).

Ook **ECHA (2012)** vermijdt het gebruik van een hellingsfactor voor de risicobeoordeling van stoffen binnen REACH. Voor carcinogene stoffen, waarvoor aangenomen wordt dat ze geen drempel vertonen het beschouwde effect, wordt gebruik gemaakt van een DMEL (Derived Minimal Effect Level), een niveau waarbij aangenomen wordt dat de waarschijnlijkheid dat effecten vermeden worden, gepast hoog is en dat ze tot lage bezorgdheid aanleiding geven. Hierbij wordt uitgaande van een vertrekpunt geëxtrapoleerd naar lage dosis. Dit kan via de lineaire extrapolatie (gelineariseerde benadering), maar ook via de benadering van grote veiligheidsfactoren. Voor de algemene bevolking komt de DMEL dan overeen met een extra levenslang kankerrisico van $1/10^6$

(indicatief). In een apart document (ECHA, 2014) vermeldt ECHA dat voor genotoxische stoffen die rechtstreeks interageren met het DNA over het algemeen verondersteld wordt dat er geen drempel is voor effecten (hoewel er uitzonderingen zijn). Bepaalde genotoxische stoffen kunnen een drempel vertonen. Voor niet-genotoxische carcinogene stoffen wordt meestal aangenomen dat ze een drempel vertonen.

Wat betreft de keuze van toetsingswaarden (zowel een unit risk waarde of drempelwaarde indien van toepassing) gebruiken de internationale instanties¹⁴ (nl. WHO, EFSA, OEHHA, US-EPA IRIS), in analogie met toetsingswaarden voor niet carcinogene stoffen, ook eigen 'de novo' afleidingen van toetsingswaarden voor carcinogene effecten. Deze de novo afleidingen worden gerapporteerd in uitgebreide beschrijving en argumentatie van de key studie, de methode van afleiden, de keuze voor onzekerheids en extrapolatiefactoren, ect.

Er wordt opgemerkt dat ATSDR MRL's afleidt, die enkel gebaseerd zijn op niet-kanker effecten. Dus ATSDR heeft geen toetsingswaarden voor carcinogene effecten.

De classificatie en toetsingswaarden voor formaldehyde illustreert de verschillende benaderingen voor carcinogene stoffen door verschillende agentschappen (Tabel 7).

¹⁴ wordt opgemerkt dat ATSDR MRL's afleidt, die enkel gebaseerd op niet-kanker effecten. Dus indien toetsingswaarden gekozen worden op basis van ATSDR MRL's; dienen bijkomende bronnen geraadpleegd te worden om toetsingswaarden voor carcinogene effecten te vinden.

Tabel 7: toetsingswaarden en classificatie m.b.t. carcinogeniteit voor formaldehyde volgens verschillende instanties

Instantie en datum van afleiden	classificatie	toetsingswaarde	argumentatie
<i>Formaldehyde</i>			
WHO (IAQG; 2010)	Verwijst naar IARC classificatie 'carcinogen to human' (groep 1)	Drempelwaarde van 100 µg/m ³ (30 min) afgeleid voor sensory irritation is ook voldoende beschermend voor carcinogene effecten	Normaal past WHO unit risk benadering toe voor IARC groep 1 stoffen; WHO laat afwijkingen van deze regel toe (hetgeen toegepast is voor formaldehyde) Voor het type kanker veroorzaakt door formaldehyde is volgens WHO een NOAEL benadering van toepassing
OEHHA (2009)	Volgt IARC classificatie (groep 1)	hellingsfactor: $2.7 \cdot 10^{-6}$ µg/m ³	OEHHA hanteert hellingsfactor voor IARC groep 1 & 2 stoffen, aangezien default voor deze stoffen uitgegaan wordt van afwezigheid van een drempel in de dosis-responscurve, tenzij er data zijn die het tegendeel ondersteunen. Dit is volgens OEHHA niet het geval voor formaldehyde
IARC (2006)	Groep 1	IARC leidt geen toetsingswaarden af	
US EPA IRIS (1992; revised in 2000)	Groep B2	Hellingsfactor: $2.2 \cdot 10^{-6}$ /m ³	Indien er – zoals voor formaldehyde ' <i>aanwijzingen</i> zijn voor humane carcinogeniteit (of groep B2, volgens USE EPA 1986) zal US-EPA meestal geen dosis-respons evaluatie beogen omdat de data dit over het algemeen niet toelaten. Voor formaldehyde beroept US EPA zich hier op een uitzondering; namelijk: die indien er een goed uitgevoerde studie is, kan deze gebruikt worden voor kwantitatieve analyse
EU-GHS	Cat. 1B: verondersteld kankerverwekkend (H350)	Onder EU-GHS worden geen toetsingswaarden afgeleid	
EFSA	(geen evaluatie voor formaldehyde)		
Onder REACH*		DNEL: 0.1 mg/m ³ (lokale effecten, long term exposure); enkel een DNEL vermeld; dus geen DMEL afgeleid	Geen informatie over afleiding DNEL/DMEL beschikbaar op website van ECHA

*ECHA leidt zelf geen DNELs. Af. DNELs worden voorgesteld voor producten en stoffen. De DNEL voor formaldehyde in deze tabel is de DNEL van de 'joint submission' voor formaldehyde: gezamenlijke dossier indiening door verschillende producenten

2.3.4.2 Keuze van benadering aspect carcinogeniteit door nationale en regionale beleidsinstanties

Naar analogie met de algemene aanpak voor keuze toetsingswaarden door nationale en regionale beleidsinstanties merken we dat ook voor toetsingswaarden m.b.t. carcinogeniteit nationale en regionale beleidsinstanties geen eigen afleidingen maken van toetsingswaarden, maar zich baseren op toetsingswaarden uitgevaardigd door grote instanties zoals WHO, US EPA, Health Canada, OEHA, ect. .

De procedures van keuze toetsingswaarde voor carcinogene stoffen die in gebruik zijn bij nationale en regionale beleidsinstanties zijn deze die eerder beschreven in 2.3.2 en 2.3.3 Deze procedures zijn immers doorgaans overkoepelend voor niet-carcinogene stoffen en carcinogene stoffen.

Dus in praktijk komt het erop neer dat bijvoorbeeld voor de keuze voor toetsingswaarden voor formaldehyde de verschillende regionale en nationale instanties die verschillende toetsingswaarden (uit Tabel 7) oplijsten, maar op een andere manier een keuze zouden maken. Bijvoorbeeld, OVAM zou voor de keuze het kader uit Figuur 3 toepassen; BIM zou alle toetsingswaarden oplijsten zonder een uitspraak te doen welke de meest geschikte is. ANSES zou waarschijnlijk (omdat de waarden sterk uiteenlopen) een niveau 3 analyses doen, en de achtergrond van de verschillende toetsingswaarden (inclusief de sleutelstudies waarop de waarden gebaseerd zijn) grondig bestuderen vooraleer een keuze te maken.

2.3.5 SAMENVATTING

Verschiedende binnen- en buitenlandse instanties worden bij het opstellen van milieu-gezondheidskundige adviezen geconfronteerd met de selectie van de meest geschikte gezondheidskundige toetsingswaarde.

Een overzicht van aanpak voor de selectie van gezondheidskundige toetsingswaarden per instantie werd in 2.3.1 - 2.3.3 besproken, en wordt samengevat in Tabel 8.

Grote internationale instanties (bvb. WHO, EFSA, SCHER, ect.) voeren steeds een grondige, peer reviewed analyse van beschikbare informatie uit wetenschappelijke literatuur en eerder gepubliceerde reviews; op basis van deze informatie wordt dan een grondig geargumenteerde afleiding gemaakt van een toetsingswaarde. Deze 'de novo' afleiding is dan voorzien van een uitgebreide rapportage, waarin de keuzes die genomen werden om de toetsingswaarde af te leiden, namelijk keuze van de key studie, keuze van vertrekpunt (bv. een NOAEL), keuze van extrapolatie- en onzekerheidsfactoren. Dit is doorgaans een zeer uitgebreid proces, waarbij interne en externe review processen aan te pas komen.

In de internationale context gebruikt het US EPA Superfund een selectiemethode ; met name er wordt voorrang gegeven aan toetsingswaarden van US EPA IRIS ; indien deze niet beschikbaar zijn worden toetsingswaarden van US EPA PPRTV gebruikt; indien er ook geen US EPA PPRTV waarden bestaan voor deze stof, dan worden andere peer reviewed waarden gehanteerd.

In nationale of regionale beleidscontext, is het meestal niet mogelijk om dergelijke uitgebreide analyse te maken om een toetsingswaarde af te leiden, en is het bovendien zelfs niet wenselijk vermits het veel efficiënter is om gebruik te maken van bestaande toetsingswaarden, afgeleid door internationale of andere nationale instanties.

Op basis van een literatuuroverzicht en bevraging van milieu-gezondheid gerelateerde beleidsorganen uit onze buurlanden (GGD en RIVM in Nederland, ANSES in Frankrijk en UBA in Duitsland), en beleidsadviesorganen binnen België (BIM in Brussel; Environnement Santé Wallonie in Wallonië en VMM en OVAM in Vlaanderen) blijkt inderdaad dat meestal gebruik wordt gemaakt van gezondheidkundige toetsingswaarden die opgesteld zijn door (inter)nationale instanties zoals WHO, EFSA, US EPA, ATSDR, Health Canada, ect. . In het geval er meerdere, (sterk) verschillende mogelijke toetsingswaarden zijn, dringt zich een keuze op.

De manier waarop deze keuze wordt gemaakt verschilt echter sterk tussen de verschillende instanties: sommige instanties (bvb. Environnement Santé Wallonie), hebben geen leidraad hoe de selectie te maken, en maken ad hoc, geval per geval, de afweging welke de meest geschikte leidraad is. Andere instanties (bvb. VMM- drinkwater; GDD Nederland; ANSES - Frankrijk) hebben een algemene leidraad waarin enkele principes beschreven worden hoe de selectie te maken (bvb. rekening houden met meest recente data, voorkeur aan sterk wetenschappelijk onderbouwde waarde, Europese waarden zoals uit EU-RAR's), en laten het aan de gebruiker van de leidraad over om deze criteria een concrete invulling te geven (wat is 'recent') en dus een keuze te maken. Hierbij wordt in de leidraad ook zelden aangegeven welke criteria de prioriteit krijgen. Aan de andere kant van het spectrum, wordt er in de werkwijze voor het opstellen van bodemsaneringsnormen en waarden, richtwaarden en streefwaarden (OVAM) een heel concreet uitgewerkt selectieschema toegepast, waarin criteria zoals 'recent' en ranking van primaire en secundaire bronnen concreet ingevuld zijn, hetgeen aldus weinig aan interpretatie van het individu overlaat.

De leidraad van ANSES (2012) is de meest uitgebreide leidraad ter selectie van toetsingswaarden. In de leidraad van ANSES wordt een getrapte benadering toegepast, waarbij in eerste instantie ('niveau 1') op een beperkte set van informatie een selectie wordt gemaakt van de meest geschikte toetsingswaarde, en indien nodig (niveau 2 en 3) dieper wordt gegraven in de data en afleidingen. Op elk van deze drie niveaus wordt een kader geschept: welke criteria te bekijken, welke aspecten in overweging te nemen – zonder evenwel een concrete invulling te geven hoe de criteria te beoordelen (vb. 'recentheid').

Tabel 8: Overzichtstabel methodes selectie gezondheidkundige toetsingswaarden door internationale, (buitenlandse) nationale en regionale instanties

Instantie	Context/ toepassingsdomein	Beschrijving procedure?	Selectiemethode	Stoffen?	Media en blootstelling swegen?	Acute en/of chronische toetsingswaarden?	Procedure carcinogene stoffen?
Internationale instanties							
EC Scientific Committees (SCHER, SCENIHR en SCCP)	verlenen van wetenschappelijk advies aan de EC bij het voorbereiden van beleidsinstrumenten en voorstellen betreffende consumentenveiligheid, publieke gezondheid en milieu	Geen procedure: de novo afleiding gezondheidkundige toetsingswaarde, rekening houdend met afleiding van bestaande toetsingswaarden	Geen	>100 opinies over breed spectrum van chemische stoffen en	Lucht, oraal, dermaal	Chronisch en acuut (indien relevant)	Neen; carcinogene aspecten komen aan bod in EC opinies, maar er is geen uitgeschreven procedure m.b.t. de aanpak
EFSA (European Food Safety Agency)	Risico-analyse van chemische stoffen en biologische agentia in de humane voedselketen en dierenvoeding	Geen procedure: de novo afleiding gezondheidkundige toetsingswaarde, rekening houdend met afleiding van bestaande toetsingswaarden	Geen	Talrijke opinies over breed spectrum van contaminanten	oraal	Chronisch en acuut (indien relevant)	Margin of Exposure benadering (MOE) – geen unit risk benadering
EU-LCI (Europese Commissie, JRC)	Gezondheidkundige toetsingswaarden voor emissies van VOCs uit bouwmaterialen	'finale' waarden: de novo afleiding volgens uitgeschreven procedure (rekening houdend met afleiding van bestaande toetsingswaarden) Interim waarden: op basis van bestaande AgBB en ANSES LCI waarden (indien verschil $\leq 20\%$)	Geen Laagste van 2 waarden (AgBB of ANSES LCI waarden)	170 VOC stoffen	lucht	Chronisch	neen
US EPA Superfund	Ontwikkeld in het US EPA programma ter	Procedure gebaseerd op selectie van	Getrapte benadering , volgorde van voorkeur:	>100 stoffen	Lucht, oraal	Chronisch en acuut (indien relevant)	Ja (idem als voor niet carcinogene

Instantie	Context/ toepassingsdomein	Beschrijving procedure?	Selectiemethode	Stoffen?	Media en blootstelling swegen?	Acute en/of chronische toetsingswaarden?	Procedure carcinogene stoffen?
(OSTRI)	bescherming van burgers tegen gevaren van verlaten of ongecontroleerde sites van gevaarlijk afval	bestaande toetsingswaarden	1) US EPA IRIS 2) US EPA PPRTV 3) Ander peer reviewed waarden				
<i>Andere internationale instanties (WHO, US EPA, ATSDR, Health Canada) : eigen 'de novo' afleidingen van toetsingswaarden</i>							
Nationale instanties (buiten België)							
GDD (Nederland)	Maximaal Toelaatbaar Risico waarden (MTR) voor gebruik in gezondheidseffectscreening in ruimtelijke planvorming	MTR waarden zijn gebaseerd op bestaande normen , volgens meest recente, wetenschappelijk onderbouwde gezondheidskundige norm	Geen expliciete beschrijving van wat beschouwd wordt als "meest recente, wetenschappelijk onderbouwde gezondheidskundige norm" In praktijk: waarden uit RIVM rapporten	60-tal stoffen: gechloreerde KWS, aromatische verbindingen, anorganische stoffen en metalen	Lucht	Chronisch (jaargemiddelde waarden)	Indirect: geen expliciete procedure; enkele carcinogene stoffen komen aan bod (MTR waarden)
RIVM (Nederland) – roadmap normstelling	RIVM ondersteunt het ministerie van Infrastructuur en Milieu (I&M) bij het proces om tot een goede invoering van de Omgevingswet	MTR waarden zijn gebaseerd op bestaande normen; Volgens een uitgeschreven procedure (Van Vlaardingen; 2007)	Voorkeur aan waarden afgeleid in EU Risk Assessment Reports of binnen Nederlands (Inter)nationaal Normen Stoffen (INS) kader; In praktijk: voorkeur aan waarden uit Baars et al. (2001)	Voor 31 stoffen officieel een MTR-waarde vastgesteld door de Stuurgroep Stoffen	Lucht, oraal		Deels ja Smit et al. (2009) vim risiconiveaus, echter geen procedure voor selectie toetsingswaarde (bvb. unit risk waarde):
ANSES (Frankrijk)	Gezondheidskundige toetsingswaarden in milieucontext (lucht, water, voeding, integrale blootstelling, binnenlucht)	Procedure selectie bestaande toetsingswaarden uitgebreid beschreven in ANSES leidraad 'praktische leidraad voor de analyse en de keuze van gezondheidskundige referentiewaarden	Selectiemethode volgens een getrapte benadering (3 niveaus); Verschillende criteria in beschouwing te nemen worden per niveau besproken (bvb. recentheid; kritische analyse van onzekerheidsfactoren, ect); Alle criteria worden als gelijkwaardig behandeld; Invulling en beoordeling van de criteria berust op expert-beoordeling (bvb. wat is	Leidraad zelf bevat geen cases of toepassingen	Lucht, oraal,	Acuut Subchronisch chronisch	Ja, leidraad is ook van toepassing op carcinogene stoffen (bepaalde aspecten om dit te beoordelen worden in de leidraad besproken)

Instantie	Context/ toepassingsdomein	Beschrijving procedure?	Selectiemethode	Stoffen?	Media en blootstelling swegen?	Acute en/of chronische toetsingswaarden?	Procedure carcinogene stoffen?
			'recent')				
INERIS (Frankrijk)	Gezondheidskundige toetsingswaarde voor gebruik in risico- evaluatie industriële context (emissies, verontreinigde sites)	Procedure selectie bestaande toetsingswaarden uitgebreid beschreven in INERIS leidraad	Selectiemethode volgens 3 niveaus (vereenvoudigde methode; en 2 niveaus van wetenschappelijke methode) Keuze van methode afhankelijk van beschikbaar tijd en budget De vereenvoudigde methode geeft voorkeur aan toetsingswaarden opgesteld door WHO, ATSDR en US EPA IRIS (laagste van deze waarden)	Toegepast op een 30 tal stoffen (meerderheid volgens wetenschappelij ke methode)	Lucht, oraal	Acute en chronisch	Ja, procedure van toepassing ook carcinogene stoffen (zonder drempel)
UBA (Duitsland)	UBA is bevoegd voor een breed spectrum van milieu-gezondheid gerateerde zaken, nl. binnenlucht, buitenlucht, drinkwater, afvalpreventie, klimaat, pesticides	Geen algemeen domein- overschrijdende procedure beschikbaar; Wel per vakgebied : -Drinkwater -binnenluchtkwaliteit	Drinkwater: voorkeur voor toetsingswaarden opgesteld door WHO Gelijkaardig aan EU-LCI: de novo afleidng	Drinkwater: ? Binnenlucht: 40 tal stoffen	Oraal lucht		neen
Regionale instanties (binnen België)							
BIM (Brussel)	toezicht en beheer van lucht, water, bodem, lawaaï en natuur; afleveren van milieuvergunningen	Geen procedure: wat betreft binnenlucht vermeldt BIM alle beschikbare toetsingswaarden in hun communicatie	Geen				
Environnement	geeft advies aan andere	Geen procedure – ad	Ad hoc evaluatie	?	Oraal en	Acuut en oraal	Ad hoc evaluaties

Instantie	Context/ toepassingsdomein	Beschrijving procedure?	Selectiemethode	Stoffen?	Media en blootstelling swegen?	Acute en/of chronische toetsingswaarden?	Procedure carcinogene stoffen?
Santé Wallonie – Public Service of Wallonia (SPW)	groepen van SPW als er vragen komen betreffende gevaren van biologische en chemische pollutie	hoc evaluatie van meest geschikte bestaande toetsingswaarde (geen de novo afleidingen)			lucht		
OVAM (bodem)	werkwijze voor het opstellen van bodemsaneringsnorme n-en waarden, richtwaarden en streefwaarden	Selectieschema om meest geschikte bestaande toetsingswaarde te selecteren	stroomschema met invulling van welke bronnen welke prioriteit krijgen Voorkeur aan recente waarden, en voorkeur aan waarden van WHO en EFSA		Oraal	Chronisch en acuut (indien relevant)	Ja, idem als algemeen stroomschema; Oplijsting welke bronnen te raadplegen
VMM (drinkwater)	beleidskader ontwikkeld in verband met nieuwe stoffen en pathogenen in drink- watervoorzieningen	Leidraad om meest geschikte bestaande toetsingswaarde te selecteren	Geen vast stroomschema; wel aanbevelingen om rekening te houden met onderbouwing en datum van afleiding		Oraal	Chronisch en acuut (indien relevant)	

HOOFDSTUK 3. PROTOCOL EN TOEPASSING OP ENKELE PRAKTIJKVOORBEELDEN

Op basis van de resultaten van hoofdstuk 2, werd een protocol ontwikkeld om gezondheidkundige toetsingswaarden af te leiden.

Het protocol werd voorgelegd aan een panel van 10 externe experts op het vlak van gezondheidkundige toetsingswaarden, waaronder 1) beleidsmakers uit Frankrijk (ANSES) , Nederland (RIVM), Engeland (IGHRC), also Belgische beleidsmakers actief op andere beleidsdomeinen- en niveaus, en 2) academici verbonden aan Belgische universiteiten. Experts werden gekozen op basis van hun ervaring met toetsingswaarde. Zes van de tien aangeschreven experts hebben een grondige review van het protocol uitgevoerd.

Op basis van 1) de reviews door de experts, en 2) testen van het protocol in 5 case studies werd het 'ontwerp' protocol aangepast en gefinaliseerd.

Dit finale protocol is neergeschreven in een apart, Engelstalig document (De Brouwere en Cornelis, 2016). Dit rapport bevat ook enkele praktijkvoorbeelden waarin het protocol toegepast werd.

LITERATUURLIJST

- Afsset (2007) . Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) (2007a). Valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances reprotoxique. Méthode de construction de VTR fondées sur des effets toxiques pour la reproduction et le développement (Maisons-Alfort)
- Afsset (2010 a). Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Guide d'élaboration : critères et méthode (Maisons-Alfort, Afsset)
- Afsset (2010 b). Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) (2010b) Valeurs toxicologiques de référence pour les substances cancérogènes. Méthode de construction pour les VTR fondées sur des effets cancérogènes (Afsset, Maisons-Alfort)
- ANSES (2012). Valeurs sanitaires de références (VR). Guide des pratiques d'analyse et de choix. Saisine n°2011-SA-0355. <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2011sa0355Ra.pdf>
- Baars AJ, Theelen RMC, Janssen PJMC, Hesse JM, van Apeldoorn ME, Meijerink MCM, Verdam L, Zeilmaker MJ. (2004). Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. Bilthoven, The Netherlands: National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Report no. 711701025.
- Cornelis et al. (2012). Invloed van nieuwe stoffen en pathogenen op de drinkwatervoorziening – bepaling relevantie, ontwikkeling beleidskader en pilotscreening. VITO rapport 2012/MRG/R366.
- Cornelis et al. (2014). Werkwijze voor het opstellen van bodemsaneringsnormen en –waarden; richtwaarden en streefwaarden. Tussentijds rapport.
- De Brouwere K, Cornelis C, Arvanitis A, Brown T, Crump D, Harrison P, Jantunen M, Price P, Torfs, R. 2014. Application of the Maximum Cumulative Ratio (MCR) as a screening tool for evaluation of mixtures in residential indoor air. Science of the Total Environment 479 – 480: 267-276
- De Brouwere K; Buekers J., Geerts L. (2014). Ontwikkelen van een tool om het effect van gecombineerde blootstelling in milieu-gezondheidskundige situaties (semi-)kwantitatief in te schatten. VITO rapport 2014/MRG/148
- De Brouwere K, Cornelis C. 2016. Protocol for the selection of health-based reference values (RV). VITO rapport 2016/MRG/XXX.
- EFSA (2009). Scientific Opinion: Use of the benchmark dose approach in risk assessment – guidance of the Scientific Committee, adopted on 26 May 2009. The EFSA Journal, 1150, 1 – 72.
- EFSA, 2009. Scientific Opinion. Transparency in Risk Assessment – Scientific Aspects. Guidance of the Scientific Committee on Transparency in the Scientific Aspects of Risk Assessment carried out by EFSA. Part 2: General Principles . The EFSA Journal (2009): 1051; 1 -22
- European Commission. 2002. Styrene. Risk Assessment Report, Vol. 34. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. EUR 20541 EN.

Fast, T., M. Mooij & M. Mennen (2008) – Handreiking voor een integrale beoordeling van gezondheidsaspecten van IPPC-vergunningen. Fast Advies en RIVM

GDD. Gezondheidseffectscreening. Gezondheid en milieu in ruimtelijke planvorming. Handboek voor een gezonde inrichting van de leefomgeving.

INERIS, 2006. Pratique INERIS de choix des valeurs toxicologiques de reference dans les évaluations de risques sanitair. Rapport d'étude 21/03/2006. N° INERIS-DRC-05-4113-ETSC/R01a

INERIS, 2009. Point sur les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) – mars 2009. Rapport d'étude 17/03/2009. N° DRC-08—94380-11776C

RIVM, 2007. Guidance for the derivation of environmental risk limits within the framework of 'International and national environmental quality standards for substances in the Netherlands' (INS). RIVM report 601782001/2007/ auteurs: van Vlaardingen en Verbruggen

RIVM, 2009. Environmental risk limits for styrene. Letter report 601782017/2009. Auteurs: van Herwijnen en Vos

RIVM, 2010. Road-map Normstelling. Luchtnormen geordend. RIVM rapport 601782026/2010. Auteurs: de Jong en Janssen

RIVM, 2011. Luchtnormen voor 31 prioritaire stoffen. Road-map Normstelling. RIVM Rapport 601357003/2011. Auteurs: de Jong en Janssen

RIVM, 2014a. Environmental risk limits for xylenes. Update of the 2009 report. RIVM Letter report 2014-0043.

RIVM, 2014b. Gezondheid en veiligheid in de Omgevingswet. Doelen, normen en afwegingen bij de kwaliteit van de leefomgeving. RIVM rapport 2014-0138. Auteurs: Roels, Verweij, van Engelen, Maas, Lebret, Houthuijs, Wezenbeek.

Scientific Committee Health and Environmental Risks SCHER Opinion on Chromium VI in toys SCHER approved this opinion at the 10th plenary meeting of 22nd January 2015

Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks SCENIHR Opinion on The safety of medical devices containing DEHPplasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk (2015 update)

Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER) Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). 2009 Risk assessment methodologies and approaches for genotoxic and carcinogenic substances. SCHER adopted this opinion at its 27th plenary on 13 January 2009. SCENIHR adopted this opinion at its 28th plenary on 19 January 2009. SCCP adopted this opinion at its 19th plenary on 21 January 2009.

Smit CE, Janssen MPM, Janssen PJCM, Lijzen J. 2009. Normafleiding voor genotoxisch carcinogene stoffen. Bilthoven, The Netherlands, RIVM. Rapport nr. 601782027.

Van Herwijnen R en Vos JH. 2009. Environmental risk limits for styrene. Bilthoven, The Netherlands, RIVM. Rapport nr. 601782017

Van Vlaardingen PLA, Verbruggen EMJ. 2007. Guidance for the derivation of environmental risk limits within the framework of the project 'International and National Environmental Quality Standards for Substances in the Netherlands' (INS). Bilthoven, The Netherlands: National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Report no. 601782001

WHO (2011) . Guidelines for drinking-water quality - 4th edition. 2011. Genève, Zwitserland, World Health Organization.

WHO (2011b) Guidelines for drinking-water quality, 4th edition. WHO, Genève, Zwitserland.ed