

---

# Samenvatting

---

## Vraagstelling

Op verzoek van de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid leidt de Commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen (Commissie GBBS; één van de vaste commissies van de Gezondheidsraad) gezondheidskundige advieswaarden af voor stoffen in lucht waaraan mensen blootgesteld kunnen worden tijdens hun beroepsuitoefening. Deze advieswaarden vormen vervolgens de basis voor grenswaarden waarmee de gezondheid van werknemers beschermd kan worden.

In dit advies bespreekt de commissie de gevolgen van blootstelling aan cyclische zuuranhydriden\* en stelt zij gezondheidskundige advieswaarden vast.

In een eerste stap is de toxiciteit van de zuuranhydriden geëvalueerd. Dat is gedaan in samenwerking met de *Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals*. De resultaten van deze evaluatie zijn eerder gepubliceerd in 2004 (deze publicatie is integraal opgenomen in deel 2 van dit advies); vervolgens heeft de Commissie GBBS op basis van deze evaluatie én nieuwe relevante informatie een onderbouwing gegeven van haar advies (opge-

---

\* De in dit advies beoordeelde cyclische zuuranhydriden zijn: chlorendic anhydride (CA); dodeceny succinaatanhydride (DSA); himicanhydride (HA); hexahydroftaalzuuranhydride (HHPA); maleïnezuuranhydride (MA); methylhexahydroftaalzuuranhydride (MHHPA); methyltetrahydroftaalzuuranhydride (MTHPA); ftaalzuuranhydride (PA); pyromellietzuurdianhydride (PMDA); succinaatanhydride (SA); tetrabroomftaalzuuranhydride (TBPA); tetrachloorftaalzuuranhydride (TCPA); tetrahydroftaalzuuranhydride (THPA); trimellietzuuranhydride (TMA).

---

nomen in het eerste deel van dit advies). De conclusies zijn gebaseerd op wetenschappelijke gegevens die voor december 2009 zijn verschenen.

---

### **Fysisch-chemische eigenschappen en gebruik**

Cyclische zuuranhydriden komen voornamelijk voor als poeder of kristallen, en de methylsubstituten van cyclische zuuranhydriden als olieachtige vloeistoffen. De meeste cyclische zuuranhydriden lossen op in organische oplosmiddelen, zoals alcohol en benzeen. In alcohol worden ze dan snel omgezet – met behulp van water – in carboxylzuren. Van in ieder geval ftaalzuur- en maleïnezuuranhydride is bekend dat ze ook in water oplossen.

Cyclische zuuranhydriden kennen een brede toepassing in de chemische industrie, vooral bij de productie van polyesters, plastics en harsen. Van nature komen ze niet voor, al kunnen ze wel als verontreiniging in het milieu worden aangetroffen.

---

### **Monitoring**

Monsternamen van cyclische zuuranhydriden in de lucht vindt in de regel plaats met speciale absorptiebuisjes, Teflon- of PVC-filters of een combinatie van beide. Om de hoeveelheid bemonsterde cyclische zuuranhydriden te kunnen bepalen zijn er vervolgens verschillende geschikte analysemethoden, waaronder gaschromatografische gecombineerd met vlamionisatie, massaspectrometrische en *electron capture* detectiemethoden.

Daarnaast bestaan er ook analysemethoden om gehalten aan bepaalde dicarboxylzuren in urine (van de corresponderende cyclische zuuranhydriden) en in plasma (voor HHPA en MHPA) te bepalen.

---

### **Huidige grenswaarden**

In Nederland bestaan op dit moment geen wettelijke grenswaarden voor cyclische zuuranhydriden. Elders zijn er voor sommige cyclische zuuranhydriden wel grenswaarden vastgesteld; deze variëren van 200 tot 12 000 µg/m<sup>3</sup> (microgram per kubieke meter lucht) voor ftaalzuuranhydride, van 400 tot 1 200 µg/m<sup>3</sup> voor maleïnezuuranhydride en voor trimellietzuuranhydride op 40 µg/m<sup>3</sup>. Het gaat hierbij om zowel tijdgewogen gemiddelden van 8 uur als van 15 minuten, en om plafondwaarden.

---

PA, TMA, MA, HHPA, MHHPA, MTHPA, THPA, TCPA, HA en PMDA zijn door de Europese Unie geclassificeerd als inhalatie- en huidsensibiliserend (R42 en R43).

---

### Opname, verdeling en uitscheiding

Uit onderzoek met mensen blijkt dat hexahydroftaalzuuranhydride na inademing efficiënt door het lichaam wordt opgenomen, terwijl opname via de huid minimaal is. Met betrekking tot andere cyclische zuuranhydriden zijn geen gegevens over opname bekend, evenmin over opname via andere blootstellingsroutes.

In het bloed binden cyclische zuuranhydriden aan hemoglobine in rode bloedcellen en aan plasma-eiwitten, zoals albumine. Er zijn aanwijzingen dat deze zuuranhydriden ook kunnen binden aan eiwitten in organen, bijvoorbeeld in de luchtwegen, het maagdarmlkanaalstelsel en de nieren.

Ongeveer vijftientig procent van de ingeademde hexahydroftaalzuuranhydride verlaat het lichaam uiteindelijk via de urine in de vorm van dicarboxy-zuren. De halfwaardetijd (de tijd die het lichaam nodig heeft om de concentratie van de gevormde dicarboxy-zuren in het bloedplasma te halveren) hangt af van het type cyclische zuuranhydride, en varieert van twee tot veertien uur.

---

### Het toxisch werkingsmechanisme

De meest in het oog springende schadelijke gezondheidseffecten door blootstelling aan cyclische zuuranhydriden zijn irritatie en allergische overgevoeligheid. De irritatie kan ontstaan door zowel cyclische zuuranhydriden als de hydrolyseproducten.

De allergische overgevoeligheid treedt op door zogenaamde IgE-gemedieerde immuunresponsen, ook wel aangeduid als het *'onmiddellijke type'*. Dit is bekend doordat zowel bij mensen als dieren specifieke antilichamen van het type IgE in het bloed aangetroffen worden. Deze antilichamen zijn betrokken bij allergene processen; de aanwezigheid ervan duidt op allergische sensibilisatie. Sensibilisatie is een cruciale en noodzakelijke stap bij de ontwikkeling van allergieën. Blijft de blootstelling voortduren, dan kan dat leiden tot aandoeningen als netelroos (urticaria), allergische neus- en oogontstekingen (rhinitis, rhinoconjunctivitis) en allergische astma.

Tenslotte zijn er aanwijzingen dat cyclische zuuranhydriden ook andere typen immuunresponsen kunnen opwekken, bijvoorbeeld stimulatie van de productie van andere typen specifieke antilichamen (IgG) of stimulatie van cellulaire immuunresponsen.

---

---

## Gegevens over effecten

### Waarnemingen bij mensen

Huidcontact kan leiden tot allergische netelroos.

Korte blootstelling via inademing kan tot acute effecten leiden, bijvoorbeeld ontstekingen van de slijmvliezen in de bovenste en onderste luchtwegen. Dit kan het gevolg zijn van irritatie.

Van sommige cyclische zuuranhydriden zijn gegevens verzameld over de allergische overgevoeligheid en luchtwegaandoeningen als gevolg van beroepsmatige blootstelling. Niet in alle gevallen konden de symptomen met een allergie geassocieerd worden; dit komt doordat allergische en irritatiereacties vaak leiden tot vergelijkbare klachten. Bovendien is het mogelijk dat in sommige gevallen sprake was van zowel irritatie als van allergie.

Schattingen van het percentage gevallen van beroepsastma door blootstelling aan cyclische zuuranhydriden variëren van 8 tot 18% voor PA, 2 tot 12% voor TMA, 15% voor HHPA, 11% voor MHPA, en 3 tot 39% voor TCPA.

Gevalle van allergische sensibilisatie door beroepsmatige blootstelling zijn beschreven voor in principe de meeste cyclische zuuranhydriden die in dit advies zijn geëvalueerd. Niet voor alle verbindingen kon dit echter gecorreleerd worden aan een bepaalde hoogte van blootstelling. Bij de zuuranhydriden waarvoor dat wel kon, liepen de laagst gemeten blootstellingen die leidden tot allergische sensibilisatie uiteen van onder de  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (TMA, HHPA en MHPA) en rond de  $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (MTHPA), tot variabele blootstellingen in de honderden microgrammen per kubieke meter (PA en TCPA). Deze blootstellingen gingen in alle gevallen gepaard met (allergische) luchtwegklachten, rhinitis en astma bijvoorbeeld. Gegevens van nog lagere blootstellingen zijn, behalve voor TMA, niet bekend. Het is dus mogelijk dat zelfs onder de laagst gemeten blootstellingsniveaus nog gevallen voorkomen van allergische sensibilisatie en luchtwegklachten.

Tot slot zijn in het onderzoek met mensen gevallen beschreven van allergische keelontsteking, ontsteking van longblaasjes en een vorm van bloedarmoede. Er zijn geen gegevens bekend over effecten in andere organen.

### Waarnemingen bij dieren

Uit enkele onderzoeken blijkt dat bepaalde cyclische zuuranhydriden door direct contact kunnen leiden tot huid- en oogirritatie. Er is echter een verschil in potentie tussen de verschillende cyclische zuuranhydriden; zo veroorzaakte ftaalzuur-

---

anhydride in de ogen van konijnen slechts lichte irritatie, terwijl maleïnezuur- en trimellietzuuranhydride daarentegen tot forse irritatie leidden.

Er is een beperkt aantal dieronderzoeken uitgevoerd – met cavia's, ratten en muizen – waarin het optreden van allergische sensibilisatie door cyclische zuuranhydriden (PA, TMA, HHPA, MHHPA, en MTHPA) is onderzocht. In de meeste gevallen betrof het bifasisch onderzoek: dieren ondergingen twee fasen van blootstelling (een sensibilisatie- en een *challenge*-fase) soms via andere blootstellingsroutes en met andere blootstellingsniveaus.

Bij dieren traden vergelijkbare effecten op als bij de mens. Zo werden na huid- en inhalatieblootstelling in het bloed specifieke IgE-antilichamen gevonden (wat duidt op allergische sensibilisatie) en werden afwijkingen in longweefsel waargenomen.

Wat betreft onderzoek waarbij dieren alleen via inademing zijn blootgesteld, is de laagste blootstelling waarbij onderzoekers nog specifieke IgE-antilichamen tegen TMA in het bloed aantreffen  $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ; in hetzelfde onderzoek werden bij  $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$  echter geen effecten aangetroffen. Het aantal dieren in dit onderzoek was bijzonder klein en de blootstellingduur was kort, zodat moeilijk een definitieve conclusie te trekken valt. Bij 30 tot  $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$  traden wel weefselafwijkingen in de longen op. In een ander dieronderzoek werd al bij  $10 \mu\text{g TMA}/\text{m}^3$  een verhoogde antilichaamrespons tegen TMA waargenomen. Tevens bleek de toename van de respons sterk te correleren met een toename van weefselafwijkingen in de longen en longgewicht.

In ratten, hamsters en apen die een half jaar aan maleïnezuuranhydride ( $1\ 100$  tot  $9\ 800 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) blootgesteld werden, werden er in de longen, lever, milt, beenmerg en nieren geen afwijkingen gevonden. Het neusslijmvlies van de knaagdieren was wel geïrriteerd. Dit was echter omkeerbaar en niet gerelateerd aan de hoogte van de blootstelling.

Met betrekking tot langdurige blootstelling aan andere cyclische zuuranhydriden ontbreken op dit moment de gegevens.

Er is ook een gebrek aan gegevens over mogelijke kankerverwekkendheid. Uit een beperkt aantal onderzoeken valt op te maken dat cyclische zuuranhydriden geen schade aan het genetisch materiaal toebrengen.

Er zijn verder geen aanwijzingen gevonden voor effecten op de vruchtbaarheid en het nageslacht. Maar ook hiervoor geldt dat er nauwelijks gegevens zijn.

---

## Werkwijze bij het bepalen van advieswaarden voor allergenen

### De keuze van het kritische effect

De commissie beschouwt het optreden van allergische sensibilisatie als het kritische effect waarop advieswaarden voor cyclische zuuranhydriden gebaseerd dienen te zijn. De reden daarvoor is dat sensibilisatie in de meeste gevallen tot een blijvende allergische overgevoeligheid leidt. Door sensibilisatie te voorkomen wordt tevens voorkomen dat de betreffende persoon bij voortdurende blootstelling allergische luchtwegklachten ontwikkelt. De commissie verwacht dat zodoende ook het optreden van irritatie aan de luchtwegen voorkomen wordt.

De commissie geeft verder de voorkeur aan gegevens over IgE-gemedieerde sensibilisatie, omdat IgG-gemedieerde immunresponsen volgens de huidige inzichten een minder sterke associatie met allergische klachten hebben.

### Keuze voor gezondheidkundige advieswaarden of referentiewaarden

In de wetenschappelijke literatuur wordt al langer gediscussieerd over de vraag of voor allergene stoffen een blootstellingsconcentratie bestaat, en dus een drempelwaarde, waaronder niet te verwachten is dat er allergische sensibilisatie en luchtwegklachten optreden.

De Gezondheidsraad heeft daarover recent een advies uitgebracht, waarin geconcludeerd wordt dat – gezien de huidige wetenschappelijke kennis – zo'n drempelwaarde voor ingeademde allergenen in theorie wel bestaat. Dit betekent dat een gezondheidkundige advieswaarde afgeleid kan worden volgens de methoden die ook gelden voor alle andere niet-kankerverwekkende stoffen.

Voor de meeste allergene stoffen verwacht de Gezondheidsraad echter dat het afleiden van een betrouwbare gezondheidkundige advieswaarde in de praktijk niet mogelijk is: de drempelwaarde ligt dan zo laag dat die met de huidige beschikbare technieken niet meetbaar is. Voor die allergenen beveelt de raad aan om zogenaamde referentiewaarden af te leiden: concentratieniveaus die corresponderen met een vooraf gedefinieerde kans op het optreden van allergische sensibilisatie.

Bovenstaande werkwijze is ook gevolgd om advieswaarden voor cyclische zuuranhydriden af te leiden. Gegevens afkomstig van epidemiologisch onderzoek op de werkplek dienden hierbij als basis. Vervolgens heeft de commissie met behulp van de benchmarksoftware (BMD-software van de Amerikaanse *Environmental*

---

*Protection Agency*), de gegevens geanalyseerd om de best passende beschrijving van de blootstellingresponsrelatie vast te kunnen stellen. De gegevens zijn vervolgens gebruikt om een blootstellingsniveau af te leiden, dat als vertrekpunt dient voor het schatten van referentiewaarden.

---

## Evaluatie en aanbevelingen

De uitkomsten van de afzonderlijke cyclisch zuuranhydriden staan hieronder weergegeven, voorzien van een onderbouwing.

### Trimellietzuuranhydride (TMA)

Er zijn gegevens beschikbaar over de hoogte van beroepsmatige blootstelling en het optreden van TMA-geïnduceerde sensibilisatie bij werknemers. Gebruikmakend van de best passende dosisresponsrelatie, concludeert de commissie dat bij een beroepsmatige blootstelling aan  $18 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , het extra risico op specifieke TMA geïnduceerde sensibilisatie 10% bedraagt. De commissie heeft dit blootstellingsniveau gebruikt als uitgangspunt voor het afleiden van lagere risico's op sensibilisatie, namelijk van 0,1% and 1,0%. Voor deze lagere extra risico's is gekozen, omdat een eenmaal verkregen overgevoeligheid voor een specifiek allergeen niet meer over gaat en verder de kans op TMA geïnduceerde sensibilisatie in de algemene bevolking vrijwel nihil is. De corresponderende blootstellingsniveaus (referentiewaarden) bij deze risico's zijn berekend met behulp van een lineair model, en komen uit op:

- 0,18 microgram TMA per kubieke meter als een gemiddelde concentratie over een achturige werkdag, die correspondeert met een extra risico van 0,1% door beroepsmatige blootstelling
- 1,8 microgram TMA per kubieke meter als een gemiddelde concentratie over een achturige werkdag, die correspondeert met een extra risico van 1,0% door beroepsmatige blootstelling.

De referentiewaarden zijn gegeven als illustratie; ook waarden gebaseerd op andere risiconiveaus kunnen hier worden gekozen; in Nederland zijn namelijk nog geen beslissingen genomen over welke risiconiveau voor allergische sensibilisatie nog geaccepteerd wordt.

## HHPA

Gebruikmakend van de best passende dosisresponsrelatie, concludeert de commissie dat bij een beroepsmatige blootstelling aan  $0,73 \mu\text{g HHPA}/\text{m}^3$ , het extra risico op specifieke HHPA geïnduceerde sensibilisatie 10% bedraagt. De commissie heeft dit blootstellingsniveau gebruikt als uitgangspunt voor het afleiden van lagere risico's op sensibilisatie, namelijk van 0,1% and 1,0%. Voor deze lagere extra risico's is gekozen, omdat een eenmaal verkregen overgevoeligheid voor een specifiek allergeen niet meer over gaat en verder de kans op HHPA geïnduceerde sensibilisatie in de algemene bevolking vrijwel nihil is. De corresponderende blootstellingsniveaus (referentiewaarden) bij deze risico's zijn berekend met behulp van een lineair model, en komen uit op:

- 0,007 microgram HHPA per kubieke meter als een gemiddelde concentratie over een achturige werkdag, die correspondeert met een extra risico van 0,1% door beroepsmatige blootstelling
- 0,07 microgram HHPA per kubieke meter als een gemiddelde concentratie over een achturige werkdag, die correspondeert met een extra risico van 1,0% door beroepsmatige blootstelling.

De referentiewaarden zijn gegeven als illustratie; ook waarden gebaseerd op andere risiconiveaus kunnen hier worden gekozen; in Nederland zijn namelijk nog geen beslissingen gemaakt ten aanzien van welke risiconiveau voor allergische sensibilisatie nog aanvaardbaar is.

## CA, DSA, HA, MA, MTHPA, PA, PMDA, SA, TBPA, TCPA, THPA

Vanwege een gebrek aan goede gegevens om een advieswaarde te kunnen afleiden, onthoudt de Commissie GBBS zich van een aanbeveling voor de volgende cyclische zuuranhydriden:

- chlorendic anhydride (CA)
  - dodeceny succinaatanhydride (DSA)
  - himicanhydride (HA)
  - maleïnezuuranhydride (MA)
  - methylhexahydroftaalzuuranhydride (MHHPA)
  - methyltetrahydroftaalzuuranhydride (MTHPA)
  - ftaalzuuranhydride (PA)
  - pyromellietzuurdianhydride (PMDA)
  - succinaatanhydride (SA)
  - tetrabroomftaalzuuranhydride (TBPA)
-

- tetrachloorftaalzuuranhydride (TCPA)
- tetrahydroftaalzuuranhydride (THPA).

Als aanvullende overweging voegt de commissie toe dat het verstandig is blootstelling aan deze cyclische zuuranhydriden zo goed mogelijk te vermijden; hierbij gaat het in het bijzonder om die omstandigheden waar het blootstellingsniveau boven die van de bekendere cyclische zuuranhydriden uitkomt (TMA en HHPA) en waarvan bekend is dat zij bij een bepaald blootstellingsniveau allergische sensibilisatie veroorzaken.